



Поражение печени в рамках системного AL-амилоидоза*

Маркова А.А.¹, Кашкина Е.И.¹, Григорьева Е.В.¹, Апаркина А.В.¹, Волошинова Е.В.¹, Воробьева О.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Россия)

² ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», (проспект Славы, д. 32, Санкт-Петербург, 192071, Россия)

Для цитирования: Маркова А.А., Кашкина Е.И., Григорьева Е.В., Апаркина А.В., Волошинова Е.В., Воробьева О.А. Поражение печени в рамках системного AL-амилоидоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(10): 229–235. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-229-235

✉ Для переписки:

Маркова

Анна

Александровна

markova-ann

@yandex.ru

Маркова Анна Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Кашкина Елена Игоревна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
Григорьева Елена Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Апаркина Алена Васильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Волошинова Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Воробьева Ольга Алексеевна, к.м.н.

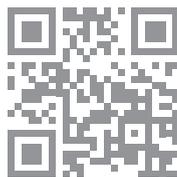
Резюме

В статье представлен клинический случай поздней диагностики системного AL-амилоидоза. Выраженная гепатомегалия, синдром холестаза в сочетании с прогрессирующей сердечной недостаточностью и нефротическим синдромом послужили поводом к обследованию пациентки на системный амилоидоз. Данное наблюдение демонстрирует необходимость знания гастроэнтерологических и системных проявлений амилоидоза, алгоритмов диагностики заболевания с целью своевременного выявления таких пациентов, назначения эффективной химиотерапии для увеличения продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: системный амилоидоз, AL-амилоидоз, гепатомегалия, холестаз, нефротический синдром.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TKGPOJ



Liver involvement in systemic AL amyloidosis*

A.A. Markova¹, E.I. Kashkina¹, E.V. Grigoryeva¹, A.V. Aparkina¹, E.V. Voloshinova¹, O.A. Vorobyeva²

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, (112, Bol'shaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia)

² "National Center of Clinical Morphological Diagnostics", (32, Slavy Avenue, Saint Petersburg, 192071, Russia)

For citation: Markova A.A., Kashkina E.I., Grigoryeva E.V., Aparkina A.V., Voloshinova E.V., Vorobyeva O.A. Liver involvement in systemic AL amyloidosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 229–235. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-229-235

✉ **Corresponding author:**

Anna A. Markova

markova-ann

@yandex.ru

Anna A. Markova, candidate of medical sciences, associate professor of the department of hospital therapy; ORCID: 0000-0001-8561-2214

Elena I. Kashkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Medicine Department; ORCID: 0000-0003-4347-9974

Elena V. Grigoryeva, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Internal Medicine Department; ORCID: 0000-0001-6064-560X

Alena V. Aparkina, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Internal Medicine Department; ORCID: 0000-0001-8463-2379

Elena V. Voloshinova, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Internal Medicine Department; ORCID: 0000-0002-6883-0567

OlgA A. Vorobyeva, Renal Pathologist, MD, PhD, Head of the Department of Kidney Pathology and Difficult Morphological Diagnosis; ORCID: 0000-0002-6946-6816

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. II–III).
 Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II–III).

Summary

The article presents a clinical case of late diagnosis of systemic AL amyloidosis. Severe hepatomegaly, cholestasis syndrome combined with progressive heart failure and nephrotic syndrome prompted the patient to be examined for systemic amyloidosis. This observation demonstrates the need for knowledge of gastroenterologic and systemic manifestations of amyloidosis, algorithms for diagnosing the disease in order to timely identify such patients, prescribe effective chemotherapy to increase the life expectancy of patients.

Keywords: systemic amyloidosis, AL-amyloidosis, hepatomegaly, cholestasis, nephrotic syndrome

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Специфическим свойством амилоида, отличающим его от других фибриллярных белков, является способность к двойному лучепреломлению, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных Конго-красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм).

В основе амилоидогенеза лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, которые агрегируются с образованием амилоидной фибриллы. Ключевое значение имеет амилоидогенность основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза (в настоящее время известно более 30 таких белков). Названия типов амилоида включают в себя букву А, означающую “амилоид”, и обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида – А (амилоидный А-протеин), L/H (легкие/тяжелые цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин), β 2М (β 2-микроглобулин) и др. [1].

Наиболее часто поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается при амилоидозе легких цепей иммуноглобулина (AL) и А-протеина (AA). Амилоидоз, связанный с накоплением транстиретина, β 2-микроглобулина,

В-протеина островкового амилоидного полипептида редко протекает с отложением амилоида в органах пищеварительной системы [2].

Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены В-лимфоцитарной дискразией, формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, продуцирующих аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью. При первичном AL-амилоидозе плазматочная дискразия менее выражена, чем при В-гемобластозах (множественной миеломе) [1].

Распространенность AL-амилоидоза точно не известна. В странах Западной Европы и США заболеваемость этой формой амилоидоза составляет 1 случай на 100000 человеко-лет, при этом системный амилоидоз встречается чаще, чем локальный [3].

При системной форме AL-амилоидоза амилоидные фибриллы откладываются экстрамедуллярно в органах-мишенях, преимущественно в сердце, почках, ЖКТ и печени, периферической нервной системе, определяя разнообразие клинических проявлений [4].

В практической работе врач-гастроэнтеролог нечасто сталкивается с поражением печени в рамках системного амилоидоза, в связи с чем представляется целесообразным поделить данный клинический наблюдением, так как своевременная диагностика AL-амилоидоза играет решающую роль как в отношении возможности проведения терапии, так и прогноза для жизни.

Клиническое наблюдение

Пациентка П. 53 лет была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в январе 2024 г. с жалобами на увеличение живота в объеме, ноющие боли в области правого подреберья и эпигастрия, кожный зуд, отеки нижних конечностей, общую слабость.

История заболевания. В ноябре 2019 г. после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей с длительным периодом лихорадки (повышение температуры в течение 3-х недель до субфебрильных цифр, без эффекта от антибактериальной терапии) впервые отметила появление одышки при умеренной физической нагрузке. В общем анализе

крови была выявлена анемия (снижение гемоглобина до 101 г/л, остальные показатели – в пределах нормы). За медицинской помощью в дальнейшем не обращалась, одышка постепенно купировалась. В 2020 г. в биохимическом анализе крови амбулаторно выявлялось повышение трансаминаз до 3-х норм, дальнейшее обследование по поводу синдрома цитолиза проведено не было. В январе 2023 г. впервые появились отеки нижних конечностей до нижней трети голени, одышка при быстрой ходьбе, однако к врачу пациентка длительное время не обращалась. В сентябре 2023 г. отметила значительное усиление одышки, появление учащенного сердцебиения, нарастание отеков голени, увеличение

живота в объеме. В октябре 2023 г. амбулаторно выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), по результатам которой выявлена выраженная гипертрофия левого желудочка, митральная регургитация 1–2 степени, трикуспидальная регургитация 1–2 степени, аневризма межпредсердной перегородки (R-тип) без признаков сброса крови, небольшое количество жидкости в перикарде (до 250 мл), декомпенсация кровообращения по обоим кругам кровообращения. Кардиологом амбулаторно выставлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Рекомендована госпитализация в стационар для дальнейшего обследования. С 13.10.23 г. по 10.11.23 г. находилась на стационарном лечении в отделении кардиологии многопрофильного стационара г. Саратова. В ходе обследования выявлены следующие изменения: в общем анализе крови (ОАК) – тромбоцитоз $483 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови – общий билирубин 14 мкмоль/л, АСТ 28 Ед/л, АЛТ 29 Ед/л, снижение общего белка до 61 г/л, гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,2 ммоль/л), повышение креатинина до 127 мкмоль/л, синдром холестаза: ЩФ 1238 Ед/л, ГГТП 2267 Ед/л. СКФ (по формуле СКД-ЕП) 44 мл/мин / 1,73 м². Общий анализ мочи (ОАМ) без патологии. Рентгенография органов грудной клетки: двусторонний гидроторакс, признаки застойных изменений по малому кругу кровообращения. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): гастрит. Дуплексное исследование (ДИ) портальной системы: признаков портальной гипертензии не выявлено. УЗИ органов брюшной полости (ОБП): гепатоспленомегалия, кисты правой доли печени, диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости, двусторонний плевральный выпот, больше справа, косвенные признаки правожелудочковой недостаточности. УЗИ почек: признаки диффузных изменений в паренхиме обеих почек по типу медулярного нефрокальциноза. УЗИ органов малого таза: без патологии. УЗИ щитовидной и парашитовидной желез: узловые образования правой доли, макрофолликулы левой доли щитовидной железы. По данным ЭхоКГ: ФВ 58%, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) не выявлено, концентрическое ремоделирование полости ЛЖ, нарушение его диастолической способности, СДЛА 29 мм рт.ст., признаков декомпенсации кровообращения по большому кругу не выявлено. Компьютерная томография ОБП: гепатомегалия (правая доля 27×9,3 см, левая доля 10,5×7,6 см, распространяется до левой боковой брюшной стенки, структура печени неоднородная, селезенка не увеличена). Компьютерная томография органов грудной клетки: признаки среднего гидроторакса справа, компрессионного ателектаза нижней доли справа. Ирригоскопия: долихоколон. Маммография: единичные макрокальцинаты до 1 мм в обеих молочных железах.

Диагноз гипертрофической кардиомиопатии не подтвердился. Выписана с диагнозом: Перенесенный инфекционный миокардит. Цирроз печени класс В по Чайлд-Пью в исходе первичного билиарного холангита. Рекомендованы: прием адеметионина 800 мг/сут., УДХК в дозе 1500 мг/сут.,

лактолозы, кардиотропных препаратов (иАПФ, β-адреноблокаторы, диуретики), а также исследование аутоиммунных маркеров заболеваний печени, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), контроль функциональных показателей печени. Амбулаторно определены ANA, AMA-M2, результаты оказались отрицательными.

Несмотря на терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться, прогрессировала одышка, отеки narosli до верхней трети голени, появился кожный зуд. Для уточнения диагноза госпитализирована в отделение гастроэнтерологии ГУЗ «ОКБ» в январе 2024 г. с вышеописанными жалобами.

Из истории жизни: наследственность не отягощена. Оперативные вмешательства: кесарево сечение, операция по поводу кишечной непроходимости в 2007 г. Беременности: 1, роды: 1. Туберкулезом, малярией, ВИЧ инфекцией, сифилисом не болела. Вирусные гепатиты отрицает. Переливаний крови, плазмы, других кровезамещающих сред не проводилось. COVID-19 лабораторно не подтверждался, вакцинации отрицает.

Объективно: Рост 165 см. Вес 59 кг. ИМТ 21,6 кг/м². Температура тела 36,6°C. Состояние средней степени тяжести. Кожный покров и склеры бледные. Расчёсы на коже верхних конечностей. Слизистые оболочки розового цвета, без патологических высыпаний. Отеки нижних конечностей до колен. Органы кровообращения: верхушечный толчок ограниченный, в V межреберье, на 1 см кнутри от среднеключичной линии; сосудистый пучок не выступает за края грудины. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 80 ударов в минуту. Пульс 80 в минуту, одинаков на обеих руках, удовлетворительных качеств. АД 120 и 80 мм.рт.ст. Органы пищеварения: язык обложен у корня белым налетом, не увеличен, живот при пальпации мягкий, чувствительный в верхних отделах. Печень пальпируется на 12–13 см из-под правой реберной дуги, край печени плотно-эластической консистенции, безболезненный. Размеры по Курлову: 22×16×12 см (рис. 1). Симптом Плеша отрицательный. Симптомы Кера, Ортнера отрицательные. Болезненности в зонах проекции поджелудочной железы нет. Селезенка не пальпируется. Размеры по Курлову 8×5 см. Перкуторно жидкость в брюшной полости не определяется. Стул 1 раз в 2 дня, обычного цвета, без патологических примесей. При исследовании других органов и систем отклонений от нормы не выявлено.

При проведенном в отделении обследовании в ОАК выявлены анемия легкой степени (эритроциты $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 108 г/л), тромбоцитоз ($474 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ до 46 мм/ч. Анализ крови биохимический: общий белок 57,6 г/л; альбумин 31,6 г/л; билирубин общий 6,6 мкмоль/л; АЛТ 26,9 Ед/л; АСТ 25,9 Ед/л; ЩФ 576 Ед/л; ГГТП 349 Ед/л; ХС общий 12,6 ммоль/л; холинэстераза 6814 Ед/л; аммиак 164 мкмоль/л; креатинин 289 мкмоль/л; мочевины 24,8 ммоль/л; Fe 8,9 мкмоль/л; ферритин: 177,4 нг/мл; трансферрин: 2,2 г/л. Коагулограмма: фибриноген 6,2 г/л; ПТВ 13,4 сек; активность протромбина по Квику 63,8%; АЧТВ 31,1 сек. Показатели электролитного состава крови в пределах нормы. Исследование

гормонов щитовидной железы: ТТГ 1 мкМЕ/мл; Т4 св. 12,6 пмоль/л; Т3 св. 2,8 пмоль/л; антитела к тиреоидной пероксидазе 12,6 МЕ/мл. Антитела классов М, G к ВИЧ – не обнаружены. HbsAg, AT к HCV – отрицательные. Копрограмма без особенностей. Суточная протеинурия составила 4 г/сут. Ультразвуковое исследование ОБП: печень – ПЗР ПД 135 мм, ПЗР ЛД 88 мм; структура диффузно неоднородная; контуры неровные, углы закруглены; эхогенность повышена (1 степени); сосудистый рисунок сглажен; желчные протоки не расширены, стенки не изменены, уплотнены. V. portae 13 мм. Желчный пузырь не визуализируется. Холедох не расширен. Поджелудочная железа не визуализируется. Селезенка 43 кв. см, структура однородная. V. lienalis 5 мм. В малом тазу незначительное количество свободной жидкости. Ультразвуковое исследование почек: синдром выделяющихся пирамид; диффузные изменения почек. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 86 в минуту; ЭОС отклонена вправо; АВ блокада I степени; неполная блокада правой ножки пучка Гиса; перегрузка миокарда ЛЖ, распространенные нарушения процессов реполяризации в миокарде ЛЖ. ЭхоКГ: неспецифические изменения стенок Ао, створок Ао-, М-, Т-клапанов сердца; небольшая гипертрофия миокарда ЛЖ (концентрическая); умеренное расширение полостей предсердий; глобальная сократимость миокарда ЛЖ на нижней границе нормы; легкая диффузная гипокинезия стенок ЛЖ, с преобладанием МЖП; диастолическая функция ЛЖ нарушена по рестриктивному типу; ближе к умеренной М-регургитация; от небольшой до умеренной Т-регургитация; легочная гипертензия I степени; ЭхоКГ признаки субкомпенсации КО по БК; небольшое количество жидкости в полости перикарда; аневризма МПП без сброса. ЭГДС: недостаточность кардии; поверхностный гастродуоденит; язва луковицы 12-перстной кишки 0,6×0,5×0,2 см под фибрином. ДИ сосудов гепатобилиарной зоны: признаков портальной гипертензии не выявлено. Осмотрена нефрологом: впервые выявленный нефротический синдром; рекомендовано завершение онкопоиска (исключить паранеопластический генез нефропатии), рентгенография плоских костей скелета (очаги деструкции), моча на белок Бенс-Джонса для исключения множественной миеломы.

Наличие выраженной гепатомегалии, синдрома холестаза в сочетании с нефротическим синдромом, отсутствие данных за цирроз печени, первичный билиарный холангит, «застойную печень» в рамках хронической сердечной недостаточности, позволили предположить системный амилоидоз. Была выполнена биопсия печени, выявившая на этапе первичного гистологического исследования выраженное отложение амилоида в ткани печени.

Обследование пациентки продолжалось. При рентгенографии легких, основания черепа, костей таза – костно-деструктивных изменений не выявлено. Белок Бенс-Джонса отрицательный.

Пациентка была консультирована гематологом. Выполнялась миелограмма: костный мозг нормоклеточный; мегакариоциты видны в достаточном количестве; тип кроветворения – нормобластический. Электрофорез белков сыворотки крови:

М-градиент не обнаружен. Диагноз: Амилоидоз неуточненный с системными проявлениями.

Таким образом, в процессе обследования миеломная болезнь, онкопатология были исключены.

Для типирования амилоида биоптаты печени были отправлены в «Национальный центр клинической морфологической диагностики», г. Санкт-Петербург. Светооптическое исследование выполнено по стандарту исследования биопсии печени с использованием следующих окрасок: гематоксилин и эозин, PAS-реакция, трихром по Массону; по показаниям выполнена дополнительная окраска Конго-красным. Выявлено тяжелое нарушение гистоархитектоники ткани печени за счет массивного отложения амилоида – Конго-фильного гомогенного бесклеточного материала со слабым яблочно-зеленоватым свечением в поляризованном свете; в объеме представленного материала биопсии – с субтотальным замещением паренхимы печени (рис. 2, 3). Выполненное на обработанных проназой парафиновых срезах иммунофлюоресцентное исследование с использованием антител к легким цепям Карра и Lambda показало яркую экспрессию легкой цепи Lambda в участках отложения амилоида (рис. 4) и тотальную негативность легкой цепи Карра. В связи с тем, что AL-амилоид часто демонстрирует слабый дихроизм и, как следствие, очень слабое яблочно-зеленоватое свечение в поляризованном свете, рекомендуется выполнять иммунофлюоресцентное исследование окраски Конго-красным с использованием красного фильтра (Texas Red) для убедительной верификации факта амилоидного поражения. Это исследование было выполнено и показало ожидаемое яркое красное свечение амилоида (рис. 5). В стандарт типирования амилоида также входит иммуногистохимическое исследование иммунопероксидазным методом на парафиновых срезах с использованием антител к А-компоненту амилоида и транстирину (TTR/Prealbumin), которое было выполнено и показало отрицательный результат обеих реакций. На основании вышеописанного исследования был установлен AL/λ-амилоидоз печени (Lambda) с массивным замещением паренхимы.

По результатам обследования пациентке был выставлен диагноз:

Основное заболевание: первичный AL/λ-амилоидоз (Lambda) амилоидоз с поражением печени, почек, сердца. Синдром холестаза. Нефротический синдром. ХБП С4. Недостаточность митрального клапана 2 ст., недостаточность трикуспидального клапана 1–2 ст. Легочная гипертензия I степени.

Осложнения: ХПН 2 ст. Н 2А ст., 2 ФК. Двусторонний плевральный выпот. АВ блокада I степени. Неполная блокада ПНПГ. Анемия.

Сопутствующие заболевания: язва луковицы двенадцатиперстной кишки диаметром 0,6 см. Долихосигма.

Рекомендована консультация с результатами обследования в НМИЦ гематологии для определения дальнейшей тактики ведения. 07.04.2024 состоялась консультация в НМИЦ гематологии, мнение о диагнозе прежнее, рекомендовано проведение полихимиотерапии (ПХТ) по месту жительства.

С 17.04. по 08.05.2024 г. пациентка находилась на лечении в клинике профпатологии и гематологии г. Саратова. При поступлении состояние средней степени тяжести, беспокоила одышка при обычной физической нагрузке, общая слабость, отеки до средней трети голени, увеличение в размерах живота. Данные лабораторных методов исследования: креатинин 216 мкмоль/л, мочевины 16 ммоль/л, альбумин 21 г/л, Нв 120 г/л, ЩФ 424 Ед/л, АСТ 32 Ед/л, АЛТ 40 Ед/л, суточная протеинурия и ОАМ не исследованы. По данным ЭхоКГ: ФИ 45%, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, легочной гипертензии 1 ст., недостаточности КО по большому кругу. В стационаре проводилась ПХТ: даратумумаб 800 мг в/в кап. № 2 (19.04, 27.04), бортезомиб 2,2 мг п/к 20, 23, 27, 30.04.2024; циклофосфан 688 мг в/в капельно 20, 27.04.2024, дексаметазон 40 мг в/в капельно 19–23.04.2024, 07.05.2024. Для профилактики осложнений назначались ацикловир, ко-тримоксазол, аллопуринол. Однако состояние пациентки ухудшалось – отмечалось нарастание общей слабости, одышки, появление признаков энцефалопатии, уменьшение количества мочи, нарастание азотемии: креатинин от 07.05.2024 422 мкмоль/л, мочевины 35,5 ммоль/л, в связи с чем 08.05.2024 в 21:30 пациентка была переведена в ОКБ г. Саратова для начала заместительной почечной терапии, госпитализирована в ОРИТ. При поступлении состояние пациентки расценивалось как крайне тяжелое,

обусловленное острым почечным повреждением, симптомами сердечной недостаточности, явлениями энцефалопатии. Пациентке была выполнена процедура острого гемодиализа, во время которой отмечалось прогрессивное снижение артериального давления, потребовавшее введения симпатомиметиков, с последующим развитием асистолии. Проводились реанимационные мероприятия – без эффекта, 09.05.2024 в 00:30 была констатирована биологическая смерть больной. Выполнялось патологоанатомическое исследование: печень – увеличена 38×30×17 см, плотная, на разрезе бледная, имеет салыный вид; селезенка – увеличена 17×7×9 см, каменной плотности, соскоба нет, имеет салыный вид; почки – нормальных размеров, кортикомедуллярная дифференцировка сохранена, имеют салыный вид; сердце – обычных размеров 11×10×7 см, толщина стенки правого желудочка 0,9 см, левого – 1,9 см, МЖП 2,1 см, масса миокарда 358 г; поджелудочная железа 12×4×3 см, плотно-эластической консистенции, серо-желтого цвета; надпочечники – листовидной формы, корковый слой – ярко-желтый, мозговой – темно-коричневый. При окраске Конго-красным выявлено отложение амилоида во всех описанных органах.

Таким образом, был подтвержден системный характер амилоидоза с поражением сердца, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников.

Обсуждение

Несмотря на многообразие клинических проявлений, заподозрить AL-амилоидоз на ранней стадии достаточно сложно. Основными системными проявлениями AL-амилоидоза являются: общие симптомы (усталость, снижение массы тела), поражение сердца, почек, печени. Поражение периферической/автономной нервной системы, мягких тканей, ортопедические проявления встречаются значительно реже. У пациентки изменения в органах изначально рассматривались как независимые заболевания. Патология сердца была расценена как основное заболевание (сначала гипертрофическая кардиомиопатия, затем перенесенный инфаркт, осложненный сердечной недостаточностью). Поражение печени (гепатомегалия, синдром холестаза) вызвали предположение о первичном билиарном холангите. При этом отмечалась неэффективность стандартной терапии этих нозологий. Возможно, наличие протеинурии, которая не определялась во время первой госпитализации, могло стать толчком к дальнейшему диагностическому поиску. Однако уже в тот период отмечалось повышение уровня креатинина со значительным снижением уровня клубочковой фильтрации, что требовало дальнейшего обследования для уточнения причины поражения почек.

К так называемым «ранним красным флагам» амилоидоза относятся [2]: NTproBNP >332 нг/л (чувствительность 100%), BNP >73 нг/л (чувствительность 89%), тропонин Т > 0,035 нг/мл; протеинурия >0,5 г/сут (преимущественно альбумин); повышение ЩФ, ГГТП при отсутствии других причин;

нейропатическая боль, снижение температурной чувствительности, появление гипотензии или разрешение гипертензии, синдром карпального канала; необъяснимая усталость, снижение массы тела. К сожалению, кардиоспецифические маркеры, суточная протеинурия не исследовались, и на первый план выходили выраженная гепатомегалия и значительное повышение маркеров холестаза, в связи с чем пациентка и была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение нашего стационара.

При осмотре обращали внимание значительное увеличение печени, отеки нижних конечностей до колен (стабильные, несколько усиливающиеся к вечеру). Наличие выраженной гепатомегалии в сочетании с синдромом холестаза позволили предположить поражение печени в рамках системного амилоидоза. Однако, учитывая изменения в сердце, выявленные ранее, проводилась дифференциальная диагностика с «застойной печенью» в рамках сердечной недостаточности. При обследовании в ОАМ отмечалась протеинурия более 3 г/сутки, что в сочетании с гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, гиперкоагуляцией, отеками нижних конечностей свидетельствовало о наличии развернутого нефротического синдрома. Инструментальные методы исследования подтвердили наличие гепатомегалии, отсутствие портальной гипертензии. При обследовании сердца выявлены нарушения проводимости, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, диффузная гипокинезия стенок ЛЖ, с преобладанием

МЖП, нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу. Таким образом, учитывая поражение печени, почек, сердца наиболее вероятным заболеванием у пациентки предполагался системный амилоидоз.

Проводилась дифференциальная диагностика между вторичным АА-амилоидозом и AL-амилоидозом. Для вторичного АА-амилоидоза характерно более раннее начало, чем для AL-амилоидоза (средний возраст больных составляет около 40 и 65 лет, соответственно), а также, как правило, наличие синдрома длительного хронического воспаления в анамнезе. Поражение почек – ведущий клинический признак системного амилоидоза, который встречается практически у всех больных с АА- и AL-амилоидозом. Поражение печени также наблюдается при АА- и AL-типах амилоидоза. Поражение сердца развивается у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом, но не характерно для АА-амилоидоза [1].

В процессе знакомства с анамнезом, результатами клинических обследований причин для вторичного амилоидоза выявлено не было (исключены хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, хронические инфекции, злокачественные опухоли). В первую очередь предполагался системный AL-амилоидоз. Среди типичных клинических проявлений системного AL-амилоидоза у пациентки имели место: сердечная недостаточность, рестриктивное утолщение сердечной стенки; нарушения проводимости, нефротический синдром, почечная недостаточность; гепатомегалия без особых дефектов при визуализации.

На ЭКГ у пациентки не отмечалось характерного для амилоидоза сердца признака, как снижение вольтажа зубцов. Однако отсутствие этого признака не исключает диагноз амилоидоза сердца [2].

При системном AL-амилоидозе поражение желудка, двенадцатиперстной кишки, кишечника может быть бессимптомным, либо характеризоваться изъязвлениями и перфорацией их стенок, обструкцией из-за отложений амилоидных масс с развитием кишечной непроходимости [6]. Возможно, наличие язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки у больной было обусловлено амилоидным поражением органа, однако подтвердить гистологически поражение тонкой кишки не удалось по техническим причинам.

У пациентки неоднократно выявлялся тромбоцитоз, что могло свидетельствовать о гипоспленизме

за счет массивного отложения амилоида в селезенке [6].

Таким образом, клиническая картина системного амилоидоза в данном клиническом наблюдении началась с поражения сердца с последующим вовлечением в процесс печени, почек и других органов.

Диагностика амилоидоза основывается на результатах морфологического исследования. Окончательный диагноз устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете [1]. Пациентке была проведена биопсия печени, по результатам которой амилоидоз печени был подтвержден.

Наиболее эффективным методом типирования амилоида является иммуногистохимическое исследование [1], которое было проведено, выявлена выраженная экспрессия легкой цепи Lambda. АА- и АТTR- амилоидоз были исключены. Параллельно проводились исследования для исключения миеломной болезни.

AL-амилоидоз характеризуется непрерывно прогрессирующим течением, прогноз заболевания зависит от стадии заболевания, степени вовлечения органов-мишеней, наличия сопутствующей патологии [2]. В среднем медиана выживаемости при AL- амилоидозе от постановки диагноза составляет 3 года, этот срок уменьшается до 1 года при клинически значимом вовлечении миокарда [5].

Целью терапии любого типа амилоидоза служит уменьшение количества или удаление белков-предшественников с целью замедлить или приостановить прогрессирование болезни. При AL-амилоидозе основной целью служит подавление пролиферации клон плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов. В связи с быстрым прогрессированием заболевания важное значение имеет применение быстродействующих схем лечения на основе бортезомиба. В настоящее время кроме назначения высокодозовой химиотерапии предлагается проведение аутологической трансплантации стволовых клеток [1].

Пациентке проводилась полихимиотерапия согласно клиническим рекомендациям, однако массивное, системное поражение органов, позднее назначение терапии привели к быстрому прогрессированию заболевания и неблагоприятному исходу.

Заключение

Выявление системного амилоидоза является непростой диагностической задачей. Заподозрить амилоидное поражение печени необходимо при наличии выраженной гепатомегалии и синдрома холестаза. Разнообразие клинических признаков множественного поражения органов должно насторожить в отношении системности процесса и необходимости биопсии пораженного органа для исключения амилоидоза. При положительном

результате морфологического исследования выполняется типирование амилоида методами иммуногистохимии. Таким образом, знание гастроэнтерологических и других системных проявлений, алгоритмов диагностики заболевания необходимы для своевременного выявления таких пациентов с целью скорейшего назначения им современной химиотерапии и увеличения продолжительности жизни больных AL-амилоидозом.

Литература | References

1. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13–24 (In Russ.) doi: 10.32756/0869–5490–2020–1–13–24.
Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13–24. doi: 10.32756/0869–5490–2020–1–13–24.
2. Gubergrits N. B., Byelyayeva N.V., Mozhyina T.L., Rakhmetova V.S. Modern concepts of primary systemic AL-amyloidosis: the viewpoint of a gastroenterologist. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 83–93. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-196–12–83–93.
Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Можина Т.Л., Рахметова В.С. Современные представления о первичном системном AL-амилоидозе: взгляд гастроэнтеролога. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;196(12): 83–93. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-196–12–83–93.
3. Bustamante J.G., Zaidi S.R.H. Amyloidosis. [Updated 2021 Feb 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/) (Accessed: 05.05.2024)
4. Merlini G., Dispenzieri A., Sancharawala V. et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38. doi: 10.1038/s41572–018–0034–3.
5. Boldueva S.A., Oblavatskii D.V., Grokhotova V.V., Bystrova O.B., Mayer D.A., Dobronravov V.A. A clinical case of systemic AL-amyloidosis with peculiar disease presentation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(6):78–85. (In Russ.) doi: 10.24884/1561–6274–2017–21–6–78–85.
Болдуева С.А., Облыватский Д.В., Грохотова В.В., Быстрова О.Б., Майер Д.А., Добронравов В.А. Клиническое наблюдение системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания. *Нефрология*. 2017;21(6):78–85. doi: 10.24884/1561–6274–2017–21–6–78–85.
6. Bakulina N.V., Nekrasova A.S., Gudkova A. Ya., Latariya E.L., Gomonova V.V., Czurczumiya D.B. Systemic amyloidosis: clinical manifestations and diagnosis. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(24):68–77. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–24–68–76.
Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я., Латария Э.Л., Гомонова В.В., Цурцумия Д.Б. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика. *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 24. С. 68–77. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–24–68–76.

К статье

Поражение печени в рамках системного AL-амилоидоза: клиническое наблюдение (стр. 229–235)

To article

Liver involvement in systemic AL amyloidosis: a clinical observation (p. 229–235)

Рисунок 1.

Figure 1.

Границы печени при объективном осмотре

Boundaries of the liver on objective examination



Рисунок 2.

Амилоидоз печени. Массивное отложение гомогенного слабо-эозинофильного материала. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

Figure 2.

Amyloidosis of the liver. Massive deposition of homogeneous weakly eosinophilic material. Hematoxylin and eosin, $\times 100$

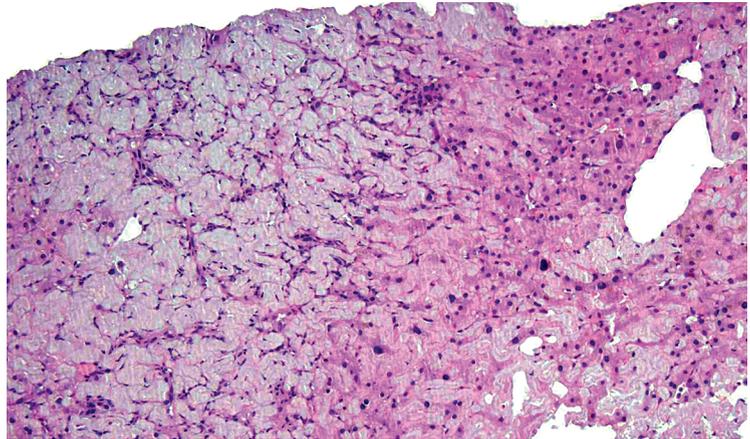


Рисунок 3.

Амилоидоз печени. Массивное отложение Конго-положительного гомогенного материала. Конго-красный, $\times 100$

Figure 3.

Amyloidosis of the liver. Massive deposition of Congo-positive homogeneous material. Congo Red, $\times 100$

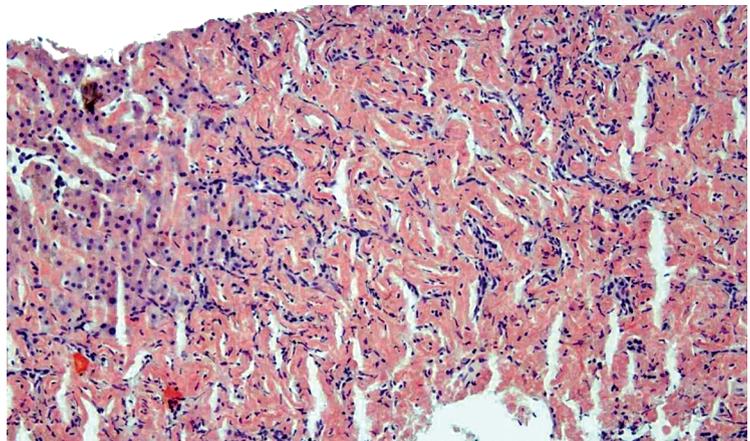


Рисунок 4.

Амилоидоз печени. Яркая экспрессия легкой цепи Lambda в участках отложения амилоида. Иммунофлюоресцентное исследование на обработанных проназой парафиновых срезах; $\times 100$

Figure 4.

Amyloidosis of the liver. Strong expression of Lambda light chain in amyloid. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections; $\times 100$

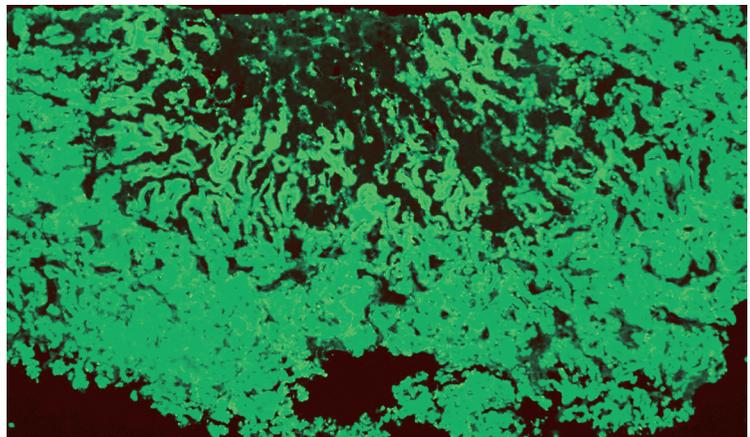


Рисунок 5.

Амилоидоз печени. Красное свечение амилоида. Иммунофлюоресцентное исследование окраски Конго-красным с красным фильтром (Texas Red), $\times 100$

Figure 5.

Amyloidosis of the liver. Red luminescence of amyloid. Immunofluorescence of Congo red stain with Texas Red filter, $\times 100$

