

АА амилоидоз как междисциплинарная проблема – три случая редких заболеваний, осложнившихся системным АА амилоидозом

Е.В. Захарова¹, В.В. Бедин¹, Е.В. Шутов¹, П.Н. Никитин¹, С.В. Головинский²,
И.А. Милосердов², М.С. Симонова², О.А. Воробьева³

¹ ГБУЗ "Городская клиническая больница имени С.П. Боткина" Департамента
здравоохранения г. Москвы, Россия, Москва, 125284, 2-ой Боткинский проезд, дом 5

² ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Россия, Москва, 123182, Щукинская ул., дом 1

³ ООО "Национальный Центр Клинической Морфологической Диагностики",
Россия, Санкт-Петербург, 192283, ул. Олеко Дундича, дом 8, корп. 2

AA amyloidosis as a multidisciplinary problem – report of three cases of rare diseases, complicated by systemic AA amyloidosis

E.V. Zakharova¹, V.V. Bedin¹, E.V. Shutov¹, P.N. Nikitin¹, S.V. Golovinsky²,
I.A. Miloserdov², M.S. Simonova², O.A. Vorobyova³

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Russian Federation, Moscow, 125284, 2-nd Botkin drive, 5

² V.I. Shumakov National Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Russian Federation, Moscow, 123182, Schukinskaya str. 1

³ National Centre of Clinical Morphological Diagnostics,
Russian Federation, Saint-Petersburg, 192283, Oleko Dundich str. 2

Ключевые слова: АА амилоидоз, почки, болезнь Кастанеллана, склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация селезенки, муковисцидоз

Резюме

Введение: белком-предшественником АА амилоида является острофазовый белок – сывороточный А-протеин. Спектр заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, достаточно широк, в ряде случаев причиной являются редкие заболевания, диагностика которых представляет значительные трудности.

Клинические примеры: мы представляем три случая системного АА амилоидоза, иллюстрирующие трудности диагностики состояний, лежащих в основе этой патологии. Причиной развития АА амилоидоза послужил воспалительный ответ, сопровождающий в первом случае болезнь Кастанеллана, во втором случае склерозирующую ангиоматозную нодулярную трансформацию селезенки, и в третьем случае – муковисцидоз. Во всех случаях основное заболевание характеризовалось многолетним течением с персистирующим хроническим воспалением, важным признаком которого служило, помимо клинических симптомов, значительное повышение уровня СРБ. Диагноз АА амилоидоза, базировавшийся на постепенном формировании нефротического синдрома с прогрессирующей почечной недостаточностью, был подтвержден морфологически. Необратимый характер поражения почек потребовал применения программного гемодиализа, но поскольку хирургическое лечение

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V Zakharova
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

основного заболевания позволило устранить причину хронического воспаления, а поражение других органов не привело к их функциональной недостаточности, стало возможным выполнение трансплантации почки.

Заключение: развитие нефротического синдрома и нарушение функции почек у пациентов с признаками хронического воспаления как известной, так и неуточненной природы, формирует высокий индекс подозрения в отношении АА амилоидоза. Морфологическая верификация диагноза АА амилоидоза необходима для осуществления направленного диагностического поиска его причин, но даже в отсутствие своевременной морфологической диагностики клиническое суждение в ряде случаев позволяет правильно определить тактику ведения больных. Этиологическая разнородность хронических воспалительных процессов, лежащих в основе АА амилоидоза, требует мультидисциплинарного подхода с участием представителей различных терапевтических и хирургических специальностей. Редкость некоторых заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, создает значительные диагностические трудности, и только совместная работа хирургов и интернистов может обеспечить адекватную диагностику и успешное поэтапное лечение.

Abstract

Introduction: AA amyloid precursor is serum amyloid A protein, produced in response to the cytokine stimulation. The broad spectrum of the diseases with quite different etiology and pathogenesis may be eventually complicated by AA amyloidosis, in some cases these are rare diseases, presenting difficulties for diagnostics.

Case presentation: we present three cases of systemic AA amyloidosis, illustrating the difficulties in diagnostics of the underlying diseases. AA amyloidosis complicated prolonged chronic inflammation in patients with Castleman's disease, sclerosing angiomatoid nodular transformation of spleen (SANT), and cystic fibrosis. In all cases the disease had a prolonged course with persistent chronic inflammation, presenting with non-specific clinical features and highly elevated C-reactive protein level. AA amyloidosis diagnostics based on the gradual development of nephrotic syndrome with impaired kidney function was confirmed by histology. End stage of renal disease demanded hemodialysis, however, surgical removal of the source of inflammation and absence of other organs dysfunction gives an opportunity to offer kidney transplantation.

Conclusions: nephrotic syndrome and impaired kidney function in patients with signs and symptoms of chronic inflammation, regardless of its known or unknown origin, provide the high suspicion index for AA amyloidosis. Pathology confirmation is crucial; however even in the absence of timely pathology diagnostics clinical judgment in some cases gives a guidance for work-up and treatment. Different etiology of chronic inflammatory conditions, leading to AA amyloidosis, demands multidisciplinary approach. Rarity of the described conditions leads to the substantial difficulties for diagnostics; therefore only collaboration between the representatives of different specialties ensures adequate diagnostics and successful treatment.

Key words: AA amyloidosis, kidneys, Castleman's disease, sclerosing angiomatoid nodular transformation, cystic fibrosis

Список сокращений

| | | | |
|------|----------------------------------|---------|-------------------------------------|
| АД | Артериальное давление | АА | Амилоид из А-протеина |
| БК | Болезнь Кастлемана | АароАI | Амилоид из аполипопротеина А I |
| БМII | Болезнь минимальных изменений | АароАII | Амилоид из аполипопротеина А II |
| ВГЧ | Вирус герпеса человека | АароАIV | Амилоид из аполипопротеина А IV |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека | AFib | Амилоид из α-цепей фибриногена |
| ВЭБ | Вирус Эпштейн-Барр | АН | Амилоид из тяжелых цепей |
| ГД | Гемодиализ | AL | Амилоид из легких цепей |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота | ALECT2 | Хемотаксический фактор лейкоцитов-2 |
| КТ | Компьютерная томография | ALys | Амилоид из лизоцима |
| Кр | Креатинин | ATTR | Амилоид из трансфертина |
| Л | Лейкоциты | СРБ | С-реактивный белок |
| ЛПЗ | Лимфолифферативное заболевание | С1q | С1q компонент компонента |
| МН | Мембранозная нефропатия | С3 | С3 компонент компонента |
| МПЗ | Миелопролиферативное заболевание | CALR | Кальретикулин |

| | | | |
|--------|--|-------------------|---|
| МРТ | Магнитно-резонансная томография | CD | Кластер дифференцировки |
| НС | Нефротический синдром | CFTR | Трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза |
| ОБ | Общий белок | EBNA | Ядерный антиген вируса Эпштейн-Барр |
| ОПП | Острое почечное повреждение | EBV | Вирус Эпштейн-Барр |
| ПУ | Протеинурия | FIT5 | Флюоресцеин изотиоцианат |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция | Jak2 | Янус-киназа 2 |
| СОЭ | Скорость оседания эритроцитов | Hb | Гемоглобин |
| СПИД | Синдром приобретенного иммунодефицита | HC ² E | Гематоксилин-эозин |
| Тр | Тромбоциты | IgA | Иммуноглобулин А |
| УЗИ | Ультразвуковое исследование | IgG | Иммуноглобулин G |
| ФГС | Фокально-сегментарный гломерулосклероз | IgM | Иммуноглобулин M |
| ХБП | Хроническая болезнь почек | MPL | Миелопролиферативная лейкемия |
| ЦМВ | Цитомегаловирус | mTOR | Мишень рапамицина у млекопитающих |
| ЧДД | Частота дыхательных движений | PAS | Реактив Шиффа |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений | SANT | Склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация |
| ЭГДС | Эзофагогастродуоденоскопия | VCA | Капсидный антиген вируса Эпштейн-Барр |
| ЭКГ | Электрокардиограмма | | |
| Эхо-КГ | Эхокардиография | | |

Введение

Современная классификация амилоидоза построена на основании химического состава амилоидных фибрилл и белков-предшественников амилоида [1]. В настоящее время известен 31 тип амилоидоза, поражение почек наиболее характерно для AL, AH, AA, ALECT2 и еще нескольких вариантов семейного амилоидоза [1-3]. Информация о типах амилоидоза, характеризующихся поражением почек, суммирована в Таблице 1.

Белком-предшественником AA амилоида является сывороточный А-протеин, острофазовый белок, вырабатываемый печенью в ответ на цитокиновую стимуляцию. Спектр заболеваний, осложняющихся развитием AA амилоидоза, достаточно широк, эти заболевания разнородны по своей этиологии и патогенезу и по формальным признакам относятся к сфере деятельности представителей самых различных специальностей как терапевтического, так и хирургического профиля [4-6]. В целом ряде случаев причиной развития AA амилоидоза являются редкие заболевания, диагностика которых

Таблица 1 | Table 1

Амилоидоз с поражением почек

Types of amyloidosis with kidney involvement

| Белок-предшественник | Фибриллярный белок | Клинические ассоциации | Частота поражения почек |
|-------------------------------------|--------------------|--|-------------------------|
| Легкие цепи иммуноглобулинов | AL | Плазмоклеточные заболевания, системный амилоидоз | 70% |
| Тяжелые цепи иммуноглобулинов | AH | Плазмоклеточные заболевания, системный амилоидоз | - |
| Сывороточный А-протеин | AA | Воспалительные заболевания, системный амилоидоз | 90% |
| Хемотаксический фактор лейкоцитов-2 | ALECT2 | Амилоидоз почек и печени неуточненный как семейный или приобретенный | преимущественно |
| Транспиретин | ATTR | Семейный системный амилоидоз | часто |
| Аполипопротеин А I | ApoAI | Семейный системный амилоидоз | иногда |
| Аполипопротеин А II | ApoAII | Семейный амилоидоз почек | преимущественно |
| Аполипопротеин А IV | ApoAIV | Приобретенный системный амилоидоз | преимущественно |
| α-цепи фибриногена | AFib | Семейный амилоидоз почек | преимущественно |
| Лизоцим | ALys | Семейный амилоидоз почек | преимущественно |

представляет значительные трудности. Наиболее полный список заболеваний, основанный имеющейся в доступной литературе информации, приведен в Таблице 2.

Мы представляем три случая системного АА амилоидоза с поражением почек, иллюстрирующих трудности диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, лежащих в основе этой патологии.

Случай 1. Больной Г., 39 лет

История заболевания: в 2004 г. появилась ночная потливость, слабость, субфебрилитет. Не обследовался, симптоматика регрессировала самостоятельно.

Через 4 года при случайном обследовании выявлена легкая анемия, тромбоцитоз (Таблица 3). При УЗИ обнаружено объемное образование забрюшинного пространства размерами 42x49 мм, подтвержденное при КТ и МРТ, располагающееся спереди от брюшной аорты, позади от тела поджелудочной железы, и выраженные диффузные изменения печени. Выполнена биопсия образования, получена фиброзная ткань с инфильтрацией лимфоидными элементами. Обсуждался диагноз лимфогранулематоза, при трепанобиопсии костного мозга морфологических признаков лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) не выявлено.

Еще через год отмечено нарастание тромбоцитоза без прогрессирования анемии (Таблица 3). При КТ с внутривенным контрастированием размеры образования, прилежащего к телу поджелудочной железы, 52x41x43 мм; контуры бугристые, структура однородная, накопление контрастного препарата равномерное. Повторная трепанобиопсия костного мозга — множественные отдельно лежащие плазмоциты и небольшие их скопления. Иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи — олигоклональная гаммапатия (Гкаппа) на фоне поликлональной гипергаммаглобулинемии. Предпринята попытка биопсии забрюшинного образования лапароскопическим доступом, не удавшаяся в связи с техническими трудностями. Выполнена верхняя срединная лапаротомия, попытка удаления забрюшинного образования, которая также не удалась. Осуществлена лишь повторная биопсия забрюшинного образования, при гистологическом исследовании элементов опухолевого роста не обнаружено. При иммунофенотипировании выявлены изменения реактивного характера. Заподозрена болезнь Кастлемана, рекомендована консультация гематолога (не осуществлена).

Спустя еще 6 лет возобновились ночные поты, слабость, появилось онемение стоп, потерял в весе до 17 кг в течение

Таблица 2 | Table 2

Заболевания, осложняющиеся развитием АА амилоидоза

Diseases, associated with AA amyloidosis

| Неинфекционные заболевания с хроническим воспалением | Инфекции |
|--|--|
| <p>Артриты</p> <p>Ревматоидный артрит Анкилозирующий спондилит Ювенильный ревматоидный артрит Синдром Стилла взрослых Псориатический артрит Подагра</p> <p>Заболевания кишечника</p> <p>Болезнь Крона Неспецифический язвенный колит</p> <p>Системные заболевания</p> <p>Болезнь Бехчета Узелковый полиартериит Гигантоклеточный артериит Артериит Такаясу Ревматическая полимиалгия</p> <p>Прочие заболевания</p> <p>Саркоидоз Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (Болезнь Роза-Дорфмана) Синдром Шнитцлера Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом Рецидивирующий идиопатический перикардит SAPHO-синдром (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеоит) Ожирение</p> | <p>Хронические инфекции</p> <p>Остеомиелит Бронхоэктазы Туберкулез Хронический пиелонефрит Лепра Пролежни Болезнь Уиппла</p> <p>Заболевания, предрасполагающие к хроническим инфекциям</p> <p>Муковисцидоз Буллезный эпидермолиз Применение в/в наркотиков Еюно-подвздошный анастомоз Параплегия</p> <p>Иммунодефицитные состояния, предрасполагающие к хроническим инфекциям</p> <p>Гипогаммаглобулинемия Х-сцепленная гипогаммаглобулинемия Циклическая нейтропения ВИЧ-инфекция/СПИД Различные другие иммунодефициты</p> |
| <p>Наследственные аутовоспалительные синдромы</p> <p>Семейная средиземноморская лихорадка Периодический синдром, ассоциированный с рецептором ТНФ Синдром периодической лихорадки, ассоциированный с криопирином Гипер-IgD-синдром Другие моногенные аутовоспалительные заболевания</p> | <p>Новообразования</p> <p>Гематологические заболевания</p> <p>Болезнь Кастлемана Лимфома Ходжкина Макроглобулинемия Вальденстрема Волосатоклеточный лейкоз взрослых</p> <p>Солидные опухоли</p> <p>Гепатома Почечная карцинома Аденокарцинома легких Аденокарциномы желудка и кишечника Мезотелиома</p> |

двух месяцев. Сохранялась легкая анемия, выраженный тромбоцитоз, выявлено значительное повышение уровня СРБ, умеренная протемнурия (Таблица 3). При КТ обнаружены измененные парааортальные и паракавазные лимфатические узлы. Вновь заподозрено ЛПЗ, к гематологу не обратился.

Еще через год наросла слабость, появились боли в эпигастрии, запоры, отеки нижних конечностей, сохранялась анемия, тромбоцитоз, выявлено нарастание протемнурии и повышение креатинина крови (Таблица 3). УЗИ — гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы; объемное образование на уровне

Таблица 3 | Table 3

Лабораторные данные больного Г.

Laboratory findings, Case 1

| Дата | Нб г/л (120-140) | Тр ×10 ⁹ /л (150-400) | Л ×10 ⁹ /л (4.0-9.0) | ПУ г/л (<0,1) | ОБ г/л (63-84) | Кр мкмоль/л (60-127) | СРБ мг/л (0-6) |
|---------|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| 2004 | - | - | - | - | - | - | - |
| 2008 | 90 | 558 | - | нет | 85 | 104 | - |
| 2009 | 107 | 740 | 9,6 | нет | - | - | - |
| 2015 | 105 | 555 | - | 0,3 | 84 | 81 | 192 |
| 10.2016 | 97 | 506 | 10,8 | 1,9 | 65 | 277 | - |
| 12.2016 | 80 | 1059 | 13,6 | 7,7 | 60 | 706 | 142 |
| 01.2017 | 89 | 395 | 7,7 | 6,7 | 51 | 1068-581 | 13,2 |
| 03.2018 | 120 | 283 | - | 2,8 | 62 | 650 | 5,0 |

Нб, гемоглобин; Тр, тромбоциты; Л, лейкоциты; ПУ, протеинурия; ОБ, общий белок; Кр, креатинин; СРБ, С-реактивный белок
 Hb, hemoglobin; Tr, platelets; L, white blood cells; PU, proteinuria; OB, total protein; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein

эпигастрия, гипоксозное, с неровным четким контуром, аваскулярное; увеличение размеров почек с выраженными изменениями паренхимы. Повторное иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи – поликлональная гипегаммаглобулинемия, массивная клубочковая протеинурия, моноклональной секреции не найдено. КТ с пероральным контрастированием – лимфоаденопатия лимфатических узлов в области сальниковой сумки и забрюшинного пространства; гепатоспленомегалия; диффузные изменения почек. Очередная трепанобиопсия костного мозга – вторичные изменения.

Еще через 2 месяца (спустя 12 лет после первых клинических проявлений) пациент был госпитализирован в ГКБ имени С.П. Боткина.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на выраженную слабость, головокружение в положении стоя, судороги икроножных мышц, онемение стоп и кистей. Кожные покровы с серовато-желтым оттенком, чистые, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены. ЧДД 18 в 1 мин. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный, ЧСС 80 уд. в мин, АД 130/70 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень выступает на 6 см из-под реберной дуги, край плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, диурез до 2 л/сутки, моча обычного цвета.

При обследовании выявлена анемия средней тяжести, дефицит железа, выраженный тромбоцитоз, значительное повышение уровня СРБ, нефротический синдром (НС) и прогрессирующая почечная недостаточность (Таблица 3). Скрининг на ВИЧ, сывороточные гепатиты и сифилис – результаты отрицательные. ЭКГ, Эхо-КТ, КТ органов грудной клетки – без значимой патологии; ЭГДС – варикозно расширенные вены пищевода 1-2 степени; колоноскопия – без существенных особенностей. Взята биопсия двенадцатиперстной и толстой кишки на амилоид.

Клиническое суждение: наиболее вероятным представлялся диагноз болезни Кастлемана, осложнившейся

АА амилоидозом с преимущественным поражением почек и печени.

Лечение: после предоперационной подготовки выполнена операция – лапаротомия, удаление объемного образования забрюшинного пространства (Рис. 1, 2). Интраоперационно выполнена пункционная биопсия печени и резекция участка сальника.

В послеоперационном периоде в связи с нарастанием почечной недостаточности начаты процедуры гемодиализа (ГД).

Гистологическое исследование операционного и биопсийного материала.

1) Световая микроскопия выполнена на парафиновых срезах с готовых парафиновых блоков с использованием окрасок Н&Е и Конго-красным.

Забрюшинное образование и лимфатические узлы (Рис. 2-5): конгломерат лимфатических узлов с резко выраженной гиперплазией, с выходом лимфоидной ткани за пределы капсулы, с выраженным перинодулярным десмопластическим компонентом. Обилие лимфоидных фолликулов с развитыми светлыми герминативными



Рис. 1. Конгломерат лимфатических узлов, ход операции
 Fig. 1. Lymph nodes conglomerate, surgery

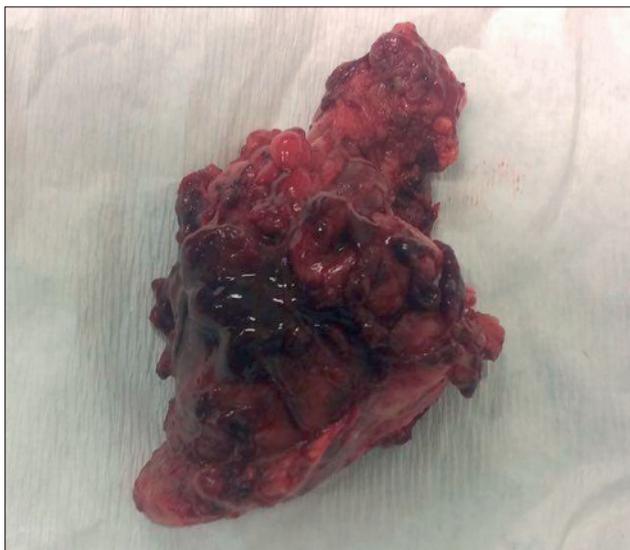


Рис. 2. Удаленный конгломерат лимфатических узлов, макропрепарат

Fig. 2. Lymph nodes conglomerate, unfixed gross specimen

центрами, содержащими аморфный слабо-эозинофильный материал. Клеточный состав гиперплазированной лимфоидной ткани представлен преимущественно плазматическими клетками с обильной цитоплазмой и радиально организованным хроматином в эксцентрично расположенном ядре; многочисленные плазматические клетки с гомогенной крупной эозинофильной глобулой в цитоплазме – тельца Рассела, с тенденцией к локализации в зонах герминативных фолликулярных центров. Диффузное массивное отложение Конго-позитивного гомогенного бесклеточного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете – амилоида – в межфолликулярных зонах и в светлых герминативных центрах фолликулов. Стенки артериол и артерий мелкого калибра резко утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя и отложения амилоида.

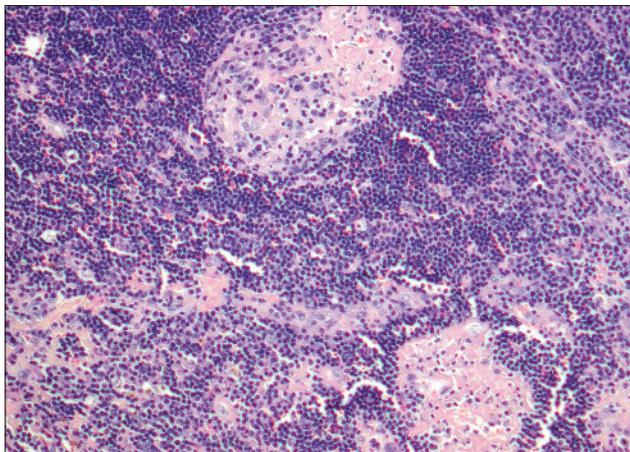


Рис. 3. Конгломерат лимфатических узлов, гиперплазированная измененная лимфоидная ткань. Гематоксилин-эозин $\times 100$

Fig. 3. Lymph nodes conglomerate, atypical lymphoid tissue. H&E $\times 100$

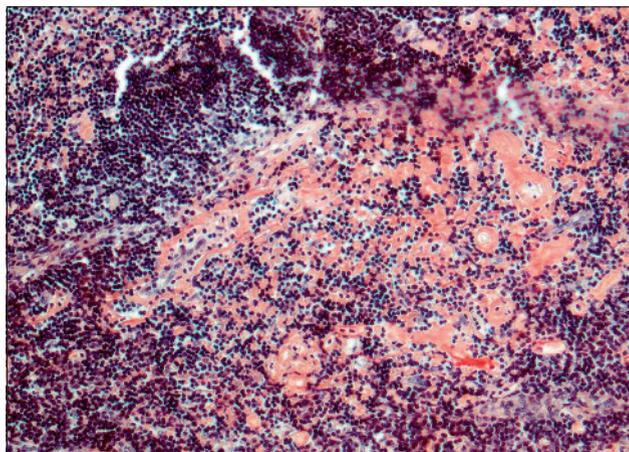


Рис. 4. Конгломерат лимфатических узлов, отложение амилоида. Конго красный $\times 100$

Fig. 4. Lymph nodes conglomerate, amyloid deposition. Congo red $\times 100$

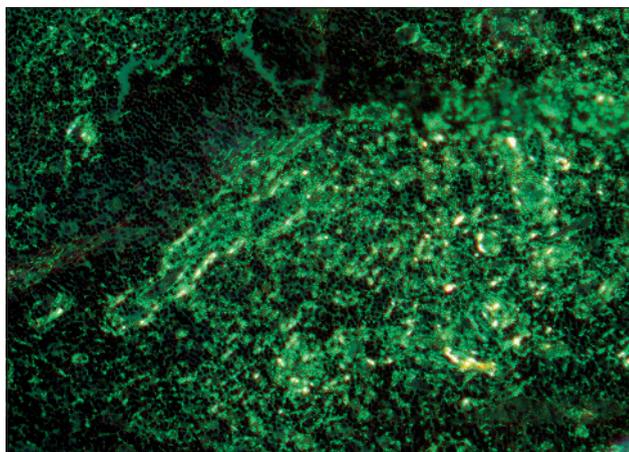


Рис. 5. Конгломерат лимфатических узлов, отложение амилоида. Конго красный в поляризованном свете $\times 100$

Fig. 5. Lymph nodes conglomerate, amyloid deposition. Congo red polarized $\times 100$

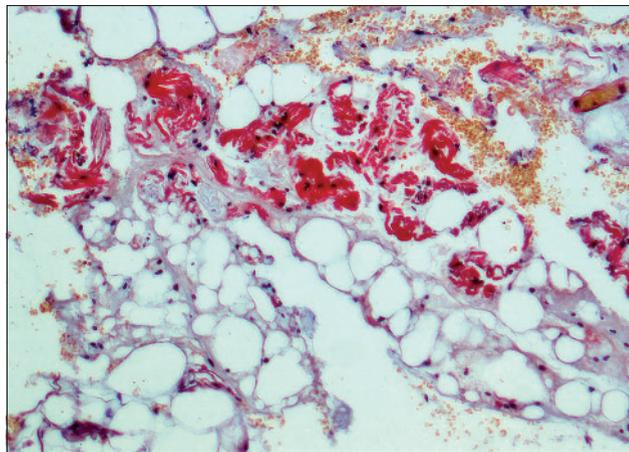


Рис. 6. Сальник, отложение амилоида. Конго красный $\times 100$

Fig. 6. Omentum, amyloid deposition. Congo red $\times 100$

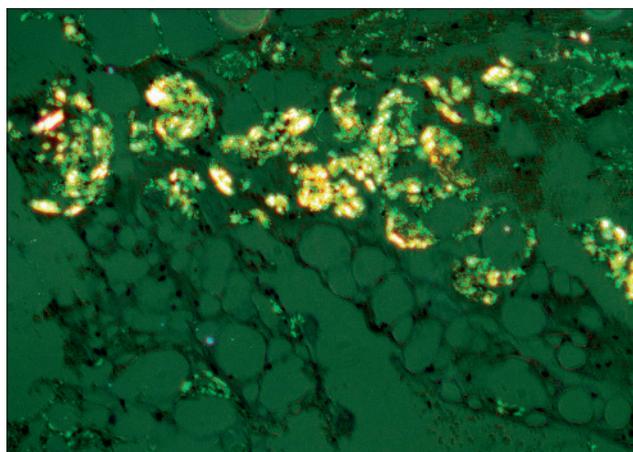


Рис. 7. Сальник, отложение амилоида.
Конго красный в поляризованном свете $\times 100$
Fig. 7. Omentum, amyloid deposition.
Congo red polarized $\times 100$

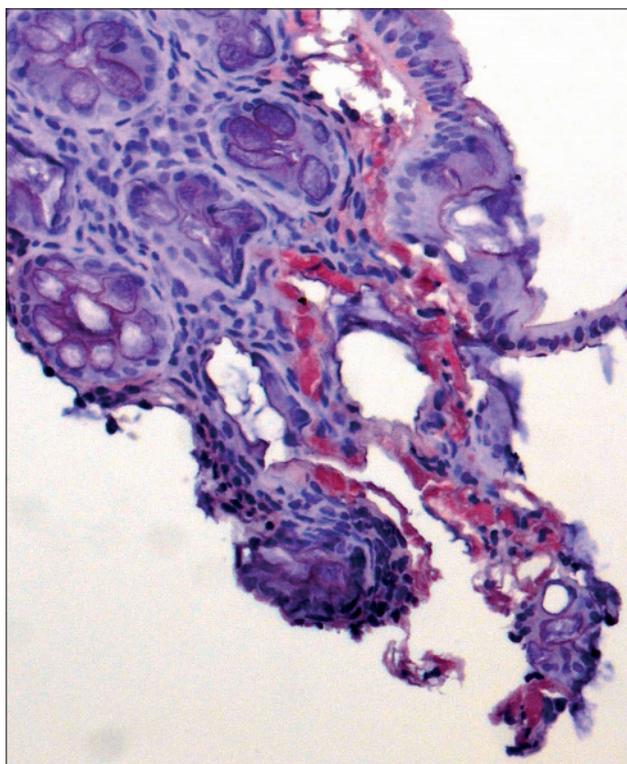


Рис. 10. Толстая кишка, отложение амилоида.
Конго красный $\times 200$
Fig. 10. Colon, amyloid deposition.
Congo red $\times 200$

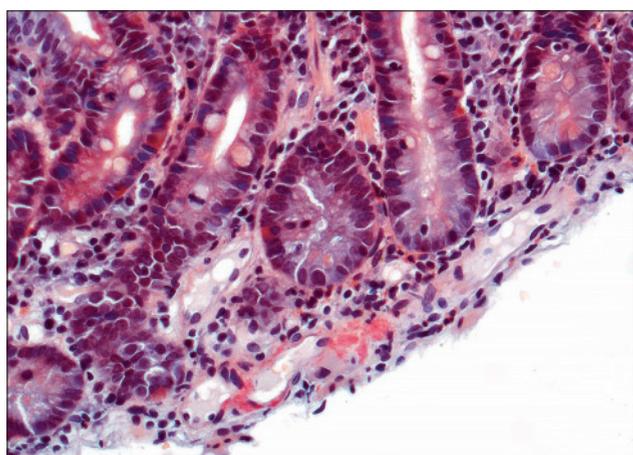


Рис. 8. Двенадцатиперстная кишка, отложение амилоида.
Конго красный $\times 200$
Fig. 8. Duodenum, amyloid deposition.
Congo red $\times 200$

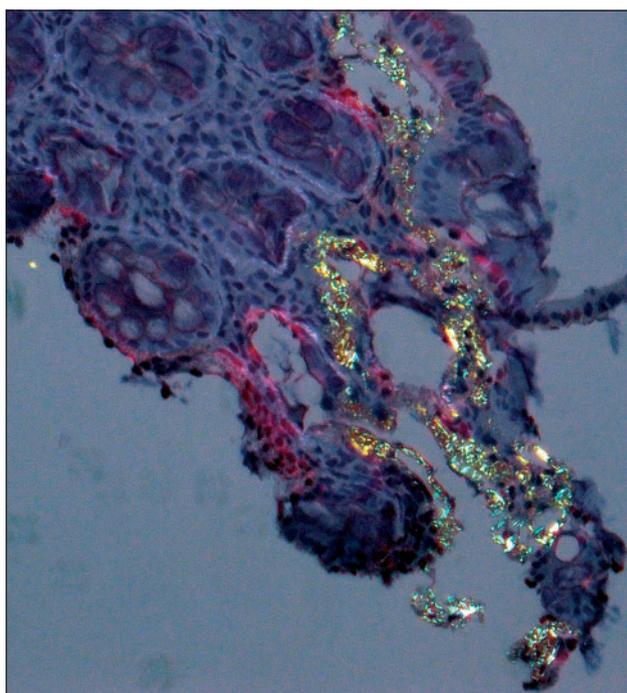


Рис. 11. Толстая кишка, отложение амилоида.
Конго красный в поляризованном свете $\times 200$
Fig. 11. Colon, amyloid deposition.
Congo red polarized $\times 200$

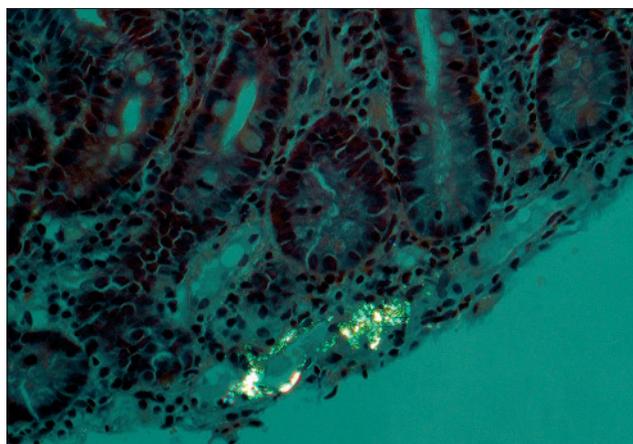


Рис. 9. Двенадцатиперстная кишка,
отложение амилоида.
Конго красный в поляризованном свете $\times 200$
Fig. 9. Duodenum, amyloid deposition.
Congo red polarized $\times 200$

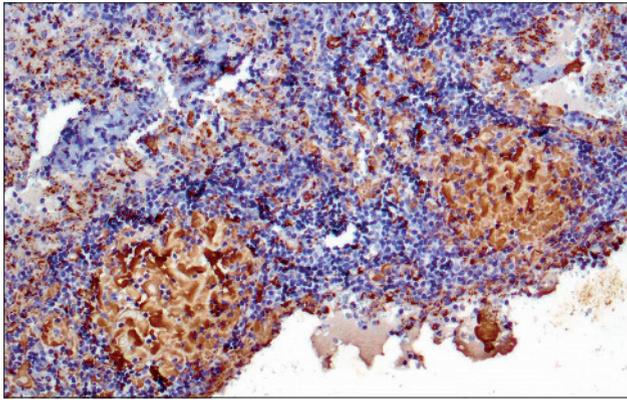


Рис. 12. Конгломерат лимфатических узлов, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида. Иммунопероксидазный метод $\times 100$
 Fig. 12. Lymph nodes conglomerate, expression of A-component in the areas of amyloid deposition. Immunoperoxidase $\times 100$

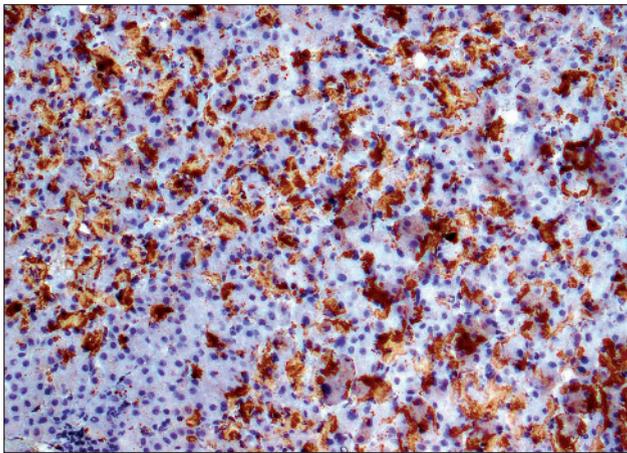


Рис. 13. Печень, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида. Иммунопероксидазный метод $\times 100$
 Fig. 13. Liver, expression of A-component in the areas of amyloid deposition. Immunoperoxidase $\times 100$

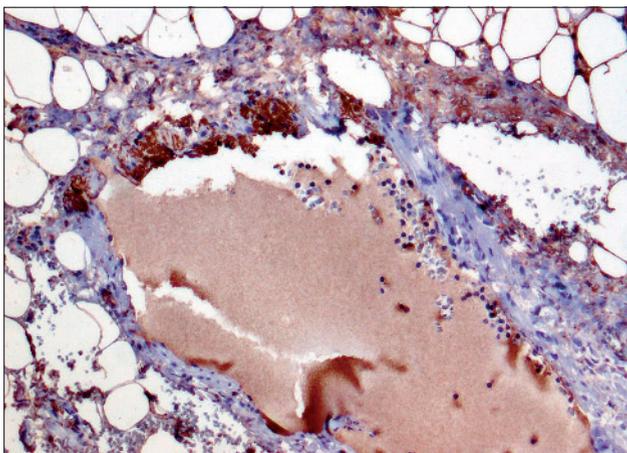


Рис. 14. Сальник, экспрессия АА компонента в проекции отложения амилоида. Иммунопероксидазный метод $\times 100$
 Fig. 14. Omentum, expression of A-component in the areas of amyloid deposition. Immunoperoxidase $\times 100$

Печень: дольково-балочное строение нарушено за счет диффузно-очагового неравномерного выраженного отложения амилоида в портальных трактах, центрах долек, синусоидальных и перисинусоидальных пространствах. Стенки артерий малого и среднего калибров значительно утолщены за счет диффузного трансмурального отложения амилоида. Стенки центральных вен резко утолщены за счет массивного отложения амилоида.

Сальник (Рис. 6, 7): жировая ткань с диффузным неравномерным выраженным отложением амилоида в перипеллолярных пространствах и стенках артериол и артерий всех калибров.

Двенадцатиперстная кишка (Рис. 8, 9): в собственной пластинке слизистой оболочки и стенках артериол мелкоочаговое незначительное отложение амилоида.

Толстая кишка (Рис. 10, 11): вдоль базальной мембраны эпителия, в собственной пластинке слизистой оболочки и стенках артериол мультифокальное умеренное отложение амилоида.

2) Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидажным методом с использованием антител к А-компоненту амилоида. Во всех вышеуказанных участках отложения амилоида диффузная гранулярная выраженная +++ экспрессия А-компонента амилоида (Рис. 12-14).

Заключение: болезнь Кастлемана, плазмоцитарный тип, с поражением забрюшинных лимфатических узлов. АА-амилоидоз с поражением гиперплазированных забрюшинных лимфатических узлов, печени, сальника, толстой кишки и двенадцатиперстной кишки.

Клинический диагноз

Основное заболевание: болезнь Кастлемана, плазмоцитарный тип, с поражением забрюшинных лимфатических узлов. Состояние после удаления конгломерата лимфатических узлов забрюшинного пространства.

Осложнения: АА амилоидоз с поражением почек, гиперплазированных забрюшинных лимфатических узлов, печени, сальника, толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, периферической нервной системы. Нефротический синдром. ХБП 5Д. Портальная гипертензия. Полинейропатия. Анемия средней степени тяжести.

Дальнейшее лечение и наблюдение: с марта 2017 года до настоящего времени пациент получает лечение программным ГД в амбулаторном диализном центре и наблюдается амбулаторно в ГКБ имени С.П. Боткина. Состояние удовлетворительное, прибавил в весе, вернулся к работе. Остаточный диурез до 700 мл/сутки, анемия компенсирована, тромбоциты и СРБ в норме (Таблица 3). Планируется трансплантация почки.

Случай 2. Больная Х., 42 лет

История заболевания: В 2007 г. при диспансеризации выявлен бессимптомный тромбоцитоз, в дальнейшем постепенно нараставший. Через 4 года присоединился субфебрилитет, анемии не было, тромбоцитоз продолжал нарастать, выявлено повышение уровня СРБ (Таблица 4). Еще через два года развилось желудочно-кишечное кровотечение с выраженной анемией, выявлен эрозивный

Лабораторные данные больной X.

Laboratory findings, Case 2

| Дата | Нб г/л (120-140) | Тр x10 ⁹ /л (150-400) | Л x10 ⁹ /л (4.0-9.0) | СОЭ мм/ч (2-15) | ПУ г/л (<0,1) | ОБ г/л (65-85) | Кр мкмоль/л (53-97) | СРБ мг/л (0-6) |
|---------|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| 2007 | 139 | 452 | 6,7 | 5 | нет | 66 | 92 | - |
| 2011 | 146 | 985 | 6,7 | 10 | нет | 68 | 86 | 22 |
| 03.2013 | 70 | 1099 | 11.4 | 45 | нет | 70 | 78 | 24 |
| 05.2013 | 87 | 1281 | 12,1 | 25 | 0,03 | 71 | 89 | - |
| 01.2015 | 93 | 199 | 3,7 | 90 | 0,79 | 77 | 77 | 37 |
| 11.2015 | 91 | 223 | 3,3 | 105 | 1,76 | 55 | 60 | 35 |
| 03.2016 | 86 | 254 | 3,8 | 71 | 3,6 | 58 | 188 | 73 |
| 06.2016 | 61 | 173 | 4,5 | 75 | 6,0 | 54 | 417 | 190 |
| 06.2016 | 106 | 236 | 4,4 | 70 | 3,4 | 57 | 463 | 186 |
| 07.2016 | 94 | 220 | 7,5 | 72 | - | 53 | 783 | 139 |
| 05.2017 | 119 | 239 | 11,3 | 10 | - | 77 | 330 | 1.2 |

Нб, гемоглобин; Тр, тромбоциты; Л, лейкоциты; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; ПУ, протеинурия; ОБ, общий белок; Кр, креатинин; СРБ, С-реактивный белок

Hb, hemoglobin; Tr, platelets; L, white blood cells; COЭ, erythrocyte sedimentation rate; ПУ, proteinuria; ОБ, total protein; Кр, creatinine; СРБ, C-reactive protein

гастроудоденит. Получала ингибиторы протонной помпы и препараты железа внутрь, анемия субкомпенсирована, однако тромбоцитоз продолжал нарастать. При УЗИ выявлена спленомегалия (площадь селезенки 87,5 мм²) и объемное образование селезенки 68x65x68 мм. Выполнена трепанобиопсия костного мозга, выявлено повышение количества мегакариоцитов с чертами атипичии. Диагностирована эссенциальная тромбоцитемия, в мае 2013 г. начата терапия интерфероном-α. Температура быстро нормализовалась, количество тромбоцитов снизилось до нормы, но сохранялись анемия и повышение уровня СРБ, впервые выявлена небольшая протеинурия (Таблица 4).

Через 2,5 года от начала терапии интерфероном-α, количество тромбоцитов оставалось нормальным, появились отеки нижних конечностей, выявлено нарастание протеинурии, интерферон отменен. Креатинин крови оставался в норме. При УЗИ обнаружено увеличение размеров образования селезенки до 85x73 мм.

Еще через 4 месяца сформировался НС, впервые отмечено повышение уровня креатинина крови (Таблица 4). Выполнена биопсия почки, выявлен амилоидоз. При иммунохимическом исследовании сыворотки крови и мочи моноклональной секреции не найдено.

Еще через 2 месяца (спустя 9 лет после первых клинических проявлений) пациентка была госпитализирована в ГКБ имени С.П. Боткина.

При поступлении: состояние тяжелое, температура тела 37,1°C, жалобы на слабость, отеки, боли в левом подреберье. Пониженного питания, кожа бледная, отеки нижних конечностей. Периферические лимфатические узлы не пальпируются, суставы на вид не изменены. ЧДД 17 в 1 мин, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧСС 78 1 мин, ритм правильный, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, чувствительный в левом подреберье, пальпируется увеличенная плотная

селезенка, печень не увеличена. Диурез 900 мл/сутки, моча обычного цвета.

При обследовании выявлены НС и тяжелая анемия, тромбоциты в норме, уровень СРБ резко повышен, отмечено дальнейшее нарастание креатинина крови (Таблица 4). Рентгенография грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ, ЭГДС, колоноскопия – без существенной патологии. УЗИ и КТ органов брюшной полости – выраженная спленомегалия, массивное гипохойгенное образование селезенки.

Клиническое суждение: наиболее вероятным представлялся диагноз миелопролиферативного заболевания, осложнившееся хроническим абсцессом селезенки с развитием АА амилоидоза с преимущественным поражением почек.

Лечение: после коррекции анемии выполнена операция – спленэктомия. Удаленная селезенка размерами 160x120x90 мм с плотным округлым серо-желтым образованием до 90 мм в диаметре (Рис. 15).



Рис. 15. Селезенка, нодулярное образование. Макропрепарат, формалиновая фиксация

Fig. 15. Spleen, nodular mass, formalin-fixed gross specimen

В послеоперационном периоде отмечено быстрое нарастание креатинина крови, начато лечение ГД.

Гистологическое исследование операционного и биопсийного материала.

Селезенка (Рис. 16-18)

1) Световая микроскопия: исследование выполнено с готовых парафиновых блоков с использованием PAS-реакции и окраски Конго-красным. Солитарное неопухалевое сосудистое образование селезенки, представленное сосудистыми пространствами щелевидной, округлой и неправильной формы, окруженными концентрическими массивными коллагеновыми волокнами. Сосуды расположены в плотной фиброзной строме с миофибробластами и скоплениями плазматических клеток, лимфоцитов и гемосидерофагов. В строме и стенках сосудистых структур образования массивное диффузное неравномерное отложение Конго-положительного гомогенного бесклеточного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете – амилоида. Окружающая сохранившаяся ткань селезенки субтотально замещена отложениями амилоида.

2) Иммуногистохимическое исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием антител к А-компоненту амилоида, CD8, CD31, CD34, CD68, CD163, IgG4, виментину, десмину, α-актину, гладкомышечному антигену и нейрон-специфичной энтолазе. В участках отложения амилоида диффузная выраженная (3+) экспрессия А-компонента амилоида. CD8+: единичные Т-лимфоциты стромы. CD31+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в эндотелии сосудов (артерий, артериол, венул, капилляров несинусоидного типа), в немногочисленных макрофагах стромальной инфильтрации; CD34+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в эндотелии всех сосудов (артерий, артериол, венул, капилляров несинусоидного типа), в немногочисленных макрофагах стромальной инфильтрации; CD68+: немногочисленные клетки стромальной инфильтрации; CD163+: экспрессия диффузная выраженная в клетках стромальной инфильтрации; виментин+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в эндотелии сосудов и клетках стромы; α-актин+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в гладкомышечных клетках стенок артерий, артериол и венул; гладкомышечный антиген+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в гладкомышечных клетках стенок артерий, артериол и венул; нейрон-специфичная энтолаза+: экспрессия очаговая, умеренная в клетках стромальной инфильтрации. Ложнопозитивная мелкогранулярная сливная экспрессия IgG4 в участках отложения амилоида; десмин – отрицательно.

Почка (Рис. 19-22)

1) Световая микроскопия: исследование выполнено с готового парафинового блока, с использованием окраски Конго-красным. 42 клубочка, из них полностью склерозированы 3 клубочка, в 7 клубочках – сегментарный склероз с зрубными сращениями с капсулой клубочков. Оставшиеся клубочки резко увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой; без признаков эндотелиальной и мезангиальной гиперклеточности; без формирования полулуний;

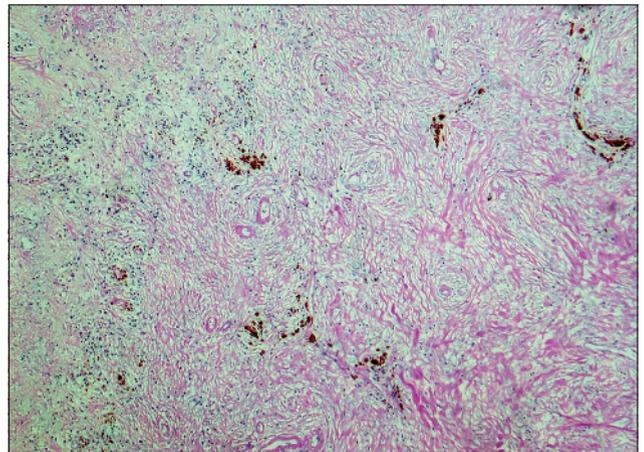


Рис. 16. Селезенка, нодулярное образование – склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация. PAS ×100

Fig. 16. Spleen, nodular mass – sclerosing angiomatoid nodular transformation. PAS ×100

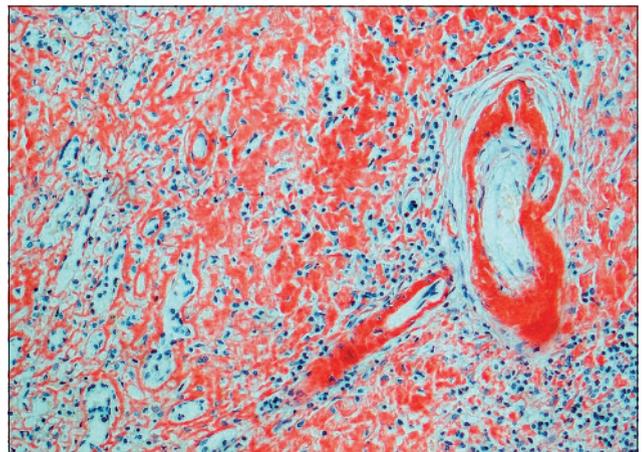


Рис. 17. Селезенка, субтотальное замещение амилоидом. Конго красный ×100

Fig. 17. Splenic tissue sub-totally substituted by amyloid. Congo red ×100

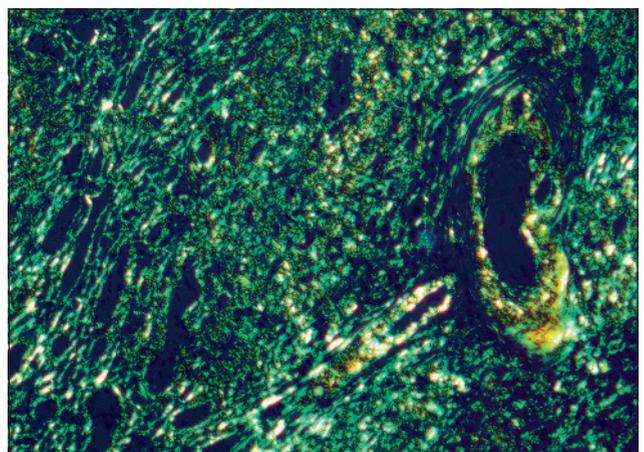


Рис. 18. Селезенка, субтотальное замещение амилоидом. Конго красный в поляризованном свете ×100

Fig. 18. Splenic tissue sub-totally substituted by amyloid. Congo red polarized ×100

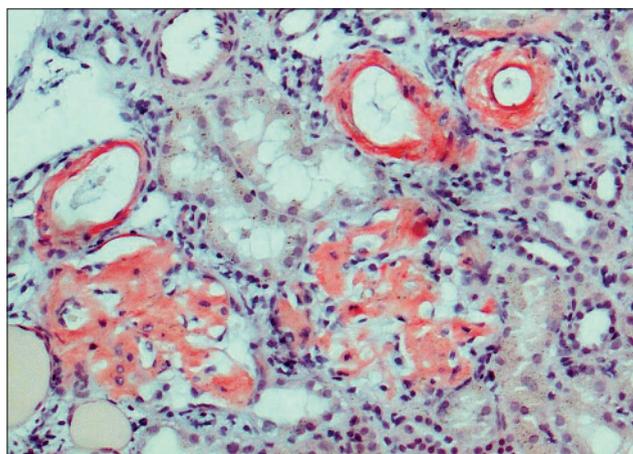


Рис. 19. Почка, массивное отложение амилоида в клубочках и сосудах. Конго красный ×100
 Fig. 19. Kidney, massive deposition of amyloid in the glomeruli and vessels. Congo red ×100

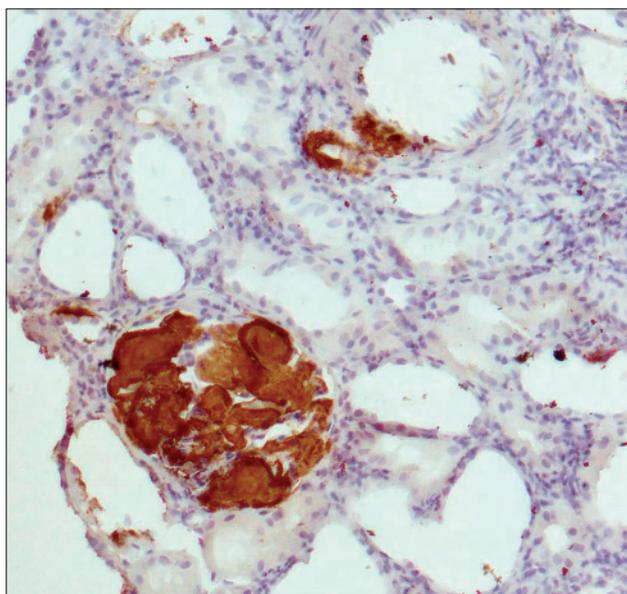


Рис. 21. Почка, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида в клубочке и стенке сосуда. Иммунопероксидазный метод ×100
 Fig. 21. Kidney, expression of A-component in the areas of amyloid deposition in the glomerulus and vessel wall. Immunoperoxidase ×100

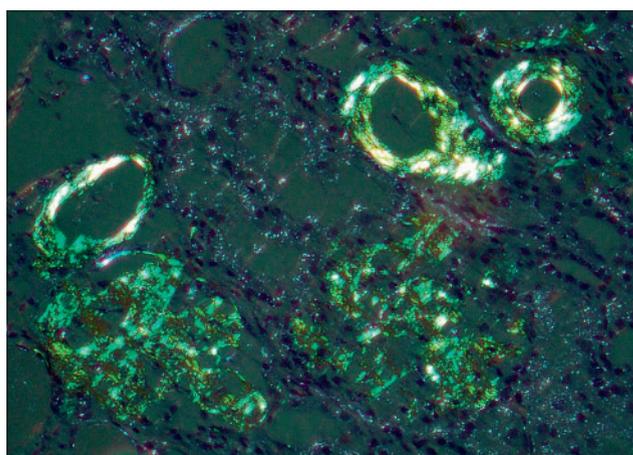


Рис. 20. Почка, массивное отложение амилоида в клубочках и сосудах. Конго красный в поляризованном свете ×100
 Fig. 20. Kidney, massive deposition of amyloid in the glomeruli and vessels. Congo red polarized ×100

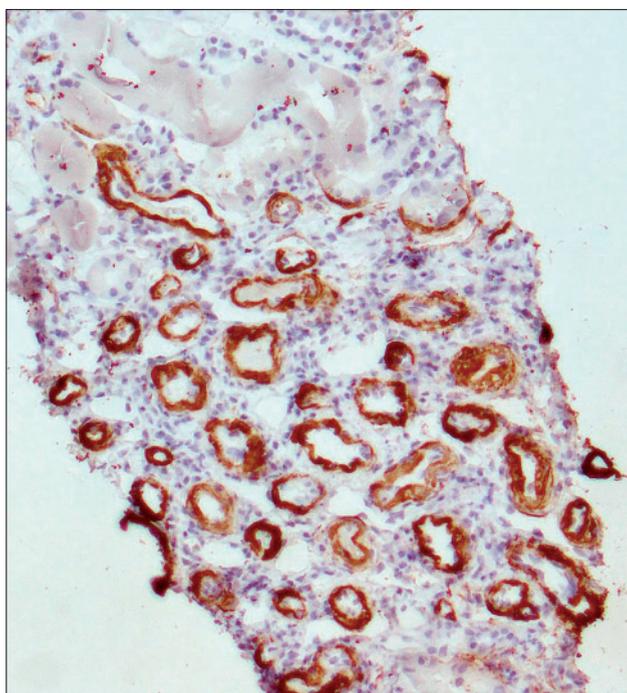


Рис. 22. Почка, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида в канальцах и стенке сосудов. Иммунопероксидазный метод ×100
 Fig. 22. Kidney, expression of A-component in the areas of amyloid deposition in the tubular basement membranes and vessel walls. Immunoperoxidase ×100

с диффузным выраженным расширением мезангиального, субэндо- и субэпителиального пространства за счет накопления амилоида. В интерстиции и вдоль тубулярных базальных мембран мультифокальное умеренное отложение амилоида. Стенки артериол и артерий мелкого калибра коркового и мозгового слоев резко утолщены за счет трансмурального отложения амилоида, с резким сужением просвета сосудов.

2) Иммунофлуоресцентное исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибрину, легким цепям kappa и lambda. В участках отложения амилоида неспецифическая экспрессия IgG+++, kappa++, lambda+.

3) Иммуногистохимическое исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием антител

к А-компоненту амилоида. В участках отложения амилоида диффузная выраженная +++ экспрессия А-компонента амилоида.

Заключение: склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация селезенки (SANT). АА амилоидоз селезенки с субтотальным замещением белой и красной пульпы, диффузным массивным депонированием в SANT. АА амилоидоз почек с тяжелым поражением клубочков, артериол и мелких артерий, с умеренным поражением канальцев и интерстиция

Костный мозг.

Пересмотр трепанобисии костного мозга от 2013 г.: увеличение клеток гранулоцитарного ростка. Эритроидный росток со скоплениями нормобластических эритробластов. Выявленная пролиферация мегакариоцитов, элементы мегакариоцитарного ростка расположены интраклубулярно – рассеяно и в виде небольших скоплений. Мегакариоциты с полиморфными чертами атипичности – клетки различного размера с гипо- и гиперсегментированными нормохромными ядрами, преимущественно крупные и гигантские формы с гиперсегментированными нормохромными ядрами, значительное количество безъядерных форм, некоторые мегакариоциты с признаками эмбриоплеза. Мелкие лимфоидные и зрелые плазматические клетки рассеяны интерстициально.

Заключение: миелопролиферативное заболевание.

Дальнейшее обследование: ПЦР выявила 1% клеток с мутацией V617F гена JAK2; мутации гена CALR и мутации W515L/K гена MPL не обнаружены. Выявлены антитела к вирусу Эпштейн-Барр: anti-EBV IgG-EBNA >600 Ед/мл и IgG-VCA >750 Ед/мл; anti-EBV IgM-VCA в норме; ПЦР ДНК EBV – отрицательная.

Клинический диагноз

Основное заболевание:

- 1) Эссенциальная тромбоцитемия, состояние после интерферонотерапии
- 2) Склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация селезенки, состояние после спленэктомии

Осложнения: АА амилоидоз с поражением селезенки, почек. Нефротический синдром. ХБП 5Д. Анемия тяжелой степени

Дальнейшее лечение и наблюдение: с августа 2016 года до настоящего времени пациентка получает лечение программным ГД в амбулаторном диализном центре и наблюдается амбулаторно в ГКБ имени С.П. Боткина. Состояние удовлетворительное, прибавила в весе, вернулась к работе. Анемия субкомпенсирована, тромбоциты и СРБ в норме (Таблица 4). Планируется трансплантация почки.

Случай 3. Больной Б., 22 лет

История заболевания: с раннего детства многократные бронхиты с лихорадкой, послабление стула, диагностирован муковисцидоз, генотип N1303K/E92K (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), выявлено инфицирование *Burkholderia cerasia* complex. Получал ингаляционные муколитики, заместительную ферментную терапию, периодически антибиотики.

В возрасте 19 лет диагностирована терминальная стадия поражения легких. Через год (в январе 2016 г.) в НМИЦТиПО им. академика В.П. Шумакова выполнена АВО-идентичная двусторонняя последовательная трансплантация легких. Индукционная иммуносупрессия включала интраоперационное болюсное введение метил-преднизолона и базиликсимаба с последующим назначением метил-преднизолона и такролимуса внутрь, проводилась также антибактериальная и противовирусная терапия. В раннем послеоперационном периоде перенес ОПП, получал лечение ГД с последующим восстановлением функции почек. Лечился и наблюдался в НМИЦТиПО им. академика В.П. Шумакова

Спустя месяц после трансплантации легких развилась артериальная гипертензия и появилась неврологическая симптоматика, диагностирован синдром задней обратимой энцефалопатии. Такролимус был отменен, назначена микофеноловая кислота, получал также гипотензивную и нефропротективную терапию и противосудорожные препараты, неврологическая симптоматика регрессировала, АД стабилизировалось, однако через несколько дней развился эпизод острого отторжения легочных трансплантатов, купированный болюсным введением метил-преднизолона. В раннем и отдаленном послеоперационном периоде отмечались эпизоды диареи 1-2 раза в месяц, расцениваемые как проявление основного заболевания и побочное действие микофеноловой кислоты. Выявлена протеинурия 3-7 г/л, функция почек оставалась удовлетворительной.

Через 4 месяца после трансплантации легких в связи с высоким риском отторжения трансплантатов назначен эверолимус с поддержанием базовой концентрации 4-8 нг/мл, функция легочных трансплантатов оставалась удовлетворительной.

Через 15 месяцев применения эверолимуса появились массивные отеки, выявлен НС (протеинурия 19 г/сутки, альбумин крови 18 г/л), нарушение функции почек (креатинин крови 250 мкмоль/л). Формирование НС расценено как следствие применения эверолимуса, препарат отменен, увеличена доза метил-преднизолона. В дальнейшем иммуносупрессивная терапия проводилась комбинацией метил-преднизолона 20 мг/сутки и микофеноловой кислоты 1440 мг/сутки. Сопутствующая терапия включала валганцикловир, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II, гастропротекторы, гепатопротекторы, кетоаналоги аминокислот. НС персистировал.

Еще через 2 месяца после погрешности в диете развилась диарея, лихорадка до 40°C. Пациент был экстренно госпитализирован в ГКБ имени С.П. Боткина.

При поступлении: состояние тяжелое, жалобы на слабость, частый жидкий стул, ознобы. Кожа бледная, чистая. Истощен, выраженная атрофия мышц. Лицо лунообразное, одутловатое, массивные отеки голеней и стоп. В легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, в нижних отделах с обеих сторон небольшое количество незвучных мелкопузырчатых влажных хрипов. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, ЧСС 80 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Язык суховат, слегка обложен

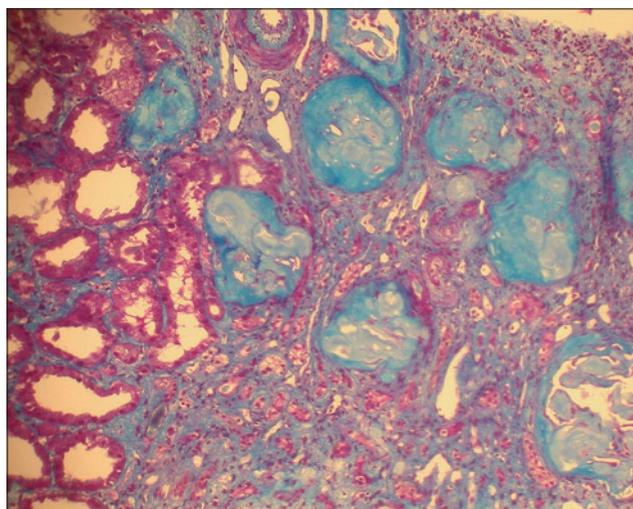


Рис. 23. Почка, гиалиноз клубочков.
Массон $\times 100$
Fig. 23. Kidney, glomerular hyalinosis.
Masson $\times 100$

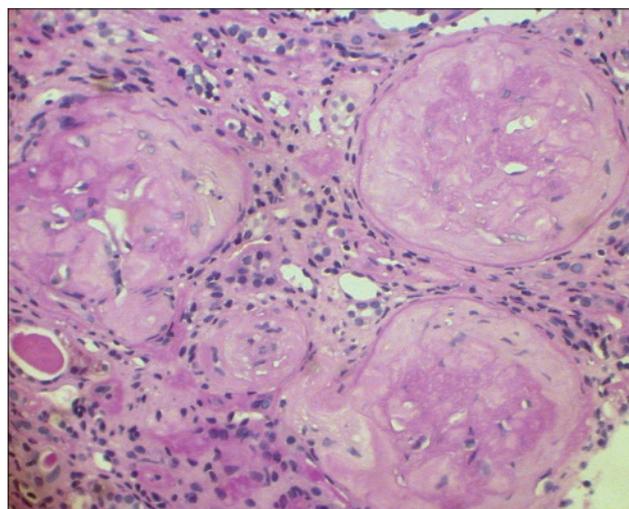


Рис. 24. Почка, массивное отложение бесклеточных гомогенных масс в клубочках. Гематоксилин-эозин $\times 100$
Fig. 24. Kidney, massive deposition of the homogenous acellular masses. H&E $\times 100$

желтым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно безболезненный по ходу толстой кишки. Перистальтика активная. Печень перкуторно не увеличена, селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Диурез до 1000 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул жидкий, многократный.

При обследовании выявлены тяжелая анемия (Hb 57 г/л), дефицит железа, тромбоцитоз до 591×10^9 /л, нейтропения ($12,13 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 14,4%), развернутый НС (протеинурия 7,5 г/сутки, общий белок крови 32 г/л, альбумин 8,2 г/л), повышение креатинина крови 219 мкмоль/л и уровня СРБ до 3 норм, выраженный иммунодефицит со снижением уровня IgG до 0,46 г/л (норма 7,6-18,8 г/л). ПЦР ДНК ЦМВ – отрицательная. Посев крови на азробы, анаэробы и грибы стерилен. Кал на токсин А и токсин В *Clostridium difficile* отрицательный. ЭКГ и обзорная рентгенография брюшной полости без патологии. Рентгенография органов грудной клетки – в средних легочных полях с обеих сторон тени металлических швов, в нижнем легочном поле справа на уровне переднего отрезка 5 ребра тень металлической скобки. В среднем, нижнем легочных полях справа линейные участки уплотнения легочной ткани, вероятнее всего, за счет спаек, пневмофиброза. В легких свежих очагово-инфильтративных теней не выявлено. УЗИ почек и органов брюшной полости – гепатомегалия; диффузные изменения печени, поджелудочной железы; диффузные изменения почек; свободная жидкость в малом тазу.

Клиническое суждение: фебрильная нейтропения рассматривалась в рамках длительного применения микофеноловой кислоты и валганцикловира. Наиболее вероятной причиной НС представлялось развитие АА амилоидоза с преимущественным поражением почек на фоне многолетней хронической легочной инфекции у пациента с муковисцидозом.

Лечение: микофеноловая кислота и валганцикло-
вир отменены, назначены антибиотики, ферментные

препараты, инфузионная терапия. Состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, стул кашицеобразный 2-3 раза в сутки, лейкоциты крови нормализовались, анемия субкомпенсирована, креатинин крови снизился до 150 мкмоль/л.

Дальнейшее обследование: до настоящего времени пациент наблюдается в НМИЦГиПО им. В.И. Шумакова. В декабре 2017 года (через 2 года после трансплантации легких) выполнена пункционная биопсия почки.

Гистологическое исследование биопсийного материала

1) Световая микроскопия (Рис. 23-25): исследование выполнено с использованием окрасок Н&Е, Массон, PAS, Конго красный. 26 клубочков, 9 из них гиалинизованы; в мезангии и капиллярных петлях оставшихся клубочков, а также в гиалинизованных клубочках выявляется отложение гомогенных масс, окрашиваемых в розовый цвет, при окраске Конго-красным в оранжевый цвет – амилоида. Атрофия канальцев до 50%, в просвете многих атрофированных канальцев белковые цилиндры. По ходу базальных мембран в части канальцев выявляется отложение амилоида. Диффузно-очаговый склероз интерстиция до 50%; рыхлая диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация в зонах склероза. В 2 мелких артериях мышечного типа и артериолах отмечается отложение амилоида, гиалиноз артериол, в стенках многих артериол выявляется отложение амилоида

2) Иммунофлюоресцентное исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C4d, фибрину. C4d отрицательно; неспецифическая экспрессия: IgG в стенках капилляров клубочков++, в интерстиции+, IgM в интерстиции+, IgA в клубочках ++, в просвете канальцев+, C3c в стенках канальцев и в интерстиции++, фибрин в интерстиции++.

Заключение: амилоидоз почек с исходом в нефросклероз.

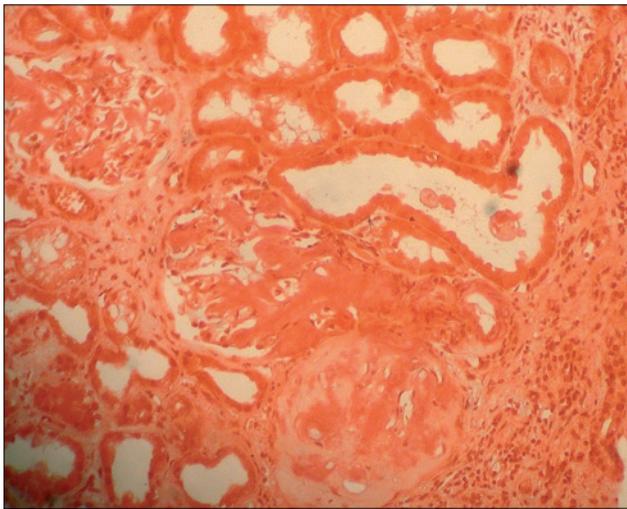


Рис. 25. Почка, массивное отложение амилоида.
Конго красный $\times 100$

Fig. 25. Kidney, massive amyloid deposition.
Congo red $\times 100$

Клинический диагноз

Основное заболевание:

Муковисцидоз с панкреатической недостаточностью

Генетический диагноз: N1303K / E92K

Микробиологический диагноз:

Хроническое инфицирование дыхательных путей
Burkholderia cerasia complex

Фон: наличие трансплантированных легких от января 2016 г. (АВО-идентичная последовательная трансплантация). Длительная иммуносупрессивная и противовирусная терапия.

Осложнения: АА амилоидоз с поражением почек. Нефротический синдром, ХБП 4. Хронический панкреатит, хроническая панкреатическая недостаточность. Анемия тяжелой степени, субкомпенсация.

Дальнейшее лечение и наблюдение: иммуносупрессивная терапия осуществляется в режиме монотерапии метил-преднизолоном в дозе 20 мг/сутки. В связи с персистирующим тяжелым НС и бесперспективностью консервативного лечения выполнена эмболизация почечных артерий, проводилось лечение программным ГД. 09.08.2018 г. пациенту произведена успешная трансплантация почки от родственного донора.

Обсуждение

Болезнь Кастлемана (БК) или ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических узлов – атипичное ЛПЗ незлокачественной природы, в ряде случаев ассоциированное с инфекцией ВГЧ 8 типа или с ВИЧ. Заболевание характеризуется системным воспалительным ответом с гиперпродукцией интерлейкина-6 и длительным течением с неспецифической симптоматикой хронического воспаления. БК была впервые описана в 1956 году [7] и относится к разряду редких заболеваний – заболеваемость оценивают как 21-25 случаев на миллион пациенто-лет

[8]. Выделяют различные варианты БК, преобладает гиалиново-васкулярный тип, описаны также плазмоклеточный тип и смешанные варианты; типичная локализация – грудная полость, брюшная полость, забрюшинное пространство и полость таза (70%, 15% и 15%, соответственно) [9]. Золотым стандартом лечения БК является хирургическое удаление гиперплазированных лимфатических узлов. АА амилоидоз, наряду с хронической анемией – наиболее частые осложнения БК, традиционно атрибутируемые к системному воспалению [10-13].

В приведенном Случае 1 клинико-лабораторная симптоматика в виде ночной потливости, слабости, потери веса, хронической анемии с тромбоцитозом и повышения уровня СРБ до 20-30 норм подтверждает персистирующий воспалительный процесс на фоне длительно существовавшего образования забрюшинного пространства. Появление гепатомегалии и диффузных изменений печени через 5 лет, протеинурии через 10 лет и формирование НС с развитием почечной недостаточности через 12 лет после первых клинических проявлений свидетельствуют о постепенном прогрессировании амилоидоза печени и почек. Диагноз БК, хотя и был заподозрен уже через 5 лет после дебюта заболевания, не был своевременно подтвержден из-за недостаточной информативности неоднократных биопсийных исследований. Пациент не является ВИЧ-инфицированным, исследование на ВГЧ не было выполнено по техническим причинам.

Оперативное удаление образования забрюшинного пространства позволило не только подтвердить диагноз БК, но и явилось излечивающим в отношении хронического воспалительного процесса, что подтверждается существенным улучшением состояния пациента, нормализацией острофазовых показателей и полной компенсацией анемии. Необратимый характер поражения почек (пациент остается диализ-зависимым) свидетельствует о длительности и тяжести их амилоидного повреждения, амилоидоз печени и желудочно-кишечного тракта ни функционально, ни морфологически не является столь же значимым и не служит препятствием для выполнения трансплантации почки, тем более что причина развития амилоидоза устранена хирургически.

Склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация (Sclerosing angiomatoid nodular transformation/SANT) селезенки, впервые описанная в 2004 [14] является редким заболеванием, к настоящему времени в доступной нам литературе представлено 134 случая этой патологии. Этиология и патогенез SANT недостаточно изучены, данная патология рассматривается как специфическая трансформация красной пульпы селезенки по типу воспалительного псевдотумора. Заболевание чаще всего поражает женщин среднего возраста и характеризуется длительным относительно доброкачественным течением, спленэктомия обеспечивает излечение

[15-18]. Морфологические изменения представляют собой множественные ангиоматозные узлы, при иммуногистохимическом исследовании выделяют три варианта: с поражением капилляров (CD31+, CD34+, CD8-); мелких вен (CD31+, CD34-, CD8-); и синусоидов (CD31+, CD34-, CD8+) [13, 16]. Развитие SAnT ассоциируется с различными патологическими состояниями, включая ВЭБ-инфекцию, миелодиспластический синдром и идиопатический миелофиброз [14-18]. Случаи ассоциации SAnT с эссенциальной тромбоцитемией и/или с какой-либо почечной патологией до настоящего времени не описаны.

Миелолиферативные заболевания (МПЗ) нередко осложняются поражениями почек, описаны случаи таких вторичных вариантов как мембранозная нефропатия (МН), фокальный-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), а также специфическая МПЗ-ассоциированная гломерулопатия и AL амилоидоз [19-21]. Случаи AA амилоидоза при МПЗ до настоящего времени в доступной нам литературе не описаны.

Терапия интерфероном может вызывать развитие БМИ и коллабирующего ФСГС с формированием НС [20], сообщений о выявлении AA амилоидоза у пациентов, получавших интерферон, нам найти не удалось.

Первым проявлением заболевания в описанном нами Случае 2 был тромбоцитоз. Можно предположить, что к этому времени у пациентки уже имел место амилоидоз, и тромбоцитоз являлся его осложнением, однако никаких клинических проявлений амилоидоза в это время не наблюдалось, и никаких заболеваний, которые могли бы послужить причиной развития AA амилоидоза, в анамнезе не было. С другой стороны, к этому времени могла уже иметься SAnT, и тромбоцитоз мог быть следствием хронического воспаления, свойственного этой патологии, однако это предположение не согласуется с отсутствием на тот момент ускорения СОЭ, а исследование костного мозга и генетические маркеры подтверждают диагноз эссенциальной тромбоцитемии. Кроме того, возможно наличие ранее не описанной ассоциации МПЗ с AA амилоидозом с поражением почек и селезенки, имитировавшим SAnT, однако морфологическое исследование подтвердило наличие как SAnT, так и амилоидоза селезенки. И, наконец, нельзя исключить сочетание SAnT and IgG4-ассоциированной болезни, описанное в литературе [22]. Но у пациентки отсутствовали проявления, характерные для IgG4-ассоциированной болезни, а экспрессия IgG4 в участках отложения амилоида являлась ложноположительной.

Таким образом, мы полагаем, что в описываемом случае действительно имело место сочетание эссенциальной тромбоцитемии и SAnT, хотя причинно-следственная связь остается не вполне ясной. Крайне

высокие титры anti-EBV антител класса IgG свидетельствуют в пользу хронической ВЭБ-инфекции, возможно сыгравшей роль пускового механизма в развитии как SAnT так и МПЗ, и успешно леченной интерфероном. AA амилоидоз, осложняющий множество хронических воспалительных состояний [4-6], с высокой долей вероятности ассоциирован в данном случае именно с SAnT, мы впервые описали эту ассоциацию в 2017 году на примере данного случая [23]. Длительный субфебрилитет, значительное повышение уровня СРБ и исчезновение этих симптомов после хирургического удаления псевдотумора подтверждают эту взаимосвязь. Механизм развития AA амилоидоза по всей видимости аналогичен таковому при БК [10-13]. Необратимый характер поражения почек (пациентка остается диализ-зависимой) обусловлен длительностью и тяжестью амилоидного поражения. Признаков амилоидоза других жизненно-важных органов, в том числе сердца, не выявлено, причина развития амилоидоза устранена хирургически, противопоказаний к выполнению трансплантации почки нет.

Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/CFTR). В настоящее время в мире зарегистрировано около 70000 больных муковисцидозом. CFTR участвует в транспорте ионов хлора через клеточные мембраны, в результате мутации снижается секреция ионов хлора и повышается реабсорбция ионов натрия и воды через мембраны эпителиальных клеток. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функции эпителия с увеличением вязкости секрета дыхательных путей, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, потовых желез и других экзокринных тканей. На этом фоне вскоре после рождения развивается хронический панкреатит и хроническая диарея, другими наиболее частым осложнением является хроническая легочная инфекция. Поражение легких – главная причина развития осложнений и смертности пациентов при этом заболевании (более 90% случаев) [24-26], одним из осложнений хронического воспалительного бронхолегочного процесса может быть развитие AA амилоидоза с поражением почек и других органов [27].

Трансплантация легких является единственным методом лечения терминального поражения легких у пациентов с муковисцидозом [28, 29]. Вместе с тем, применяемая после трансплантации легких иммуносупрессивная и сопроводительная терапия может вызывать целый ряд побочных эффектов, в том числе и поражение почек. В частности, применение mTOR ингибиторов может сопровождаться развитием протеинурии и нефротоксическими эффектами [30].

В Случае 3 течение заболевания, манифестировавшего в раннем детстве, закономерно привело

к формированию хронического гнойно-обструктивного бронхита, диффузных бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза, прогрессирующее течение которых было обусловлено тяжелой инфекцией *Burkholderia cepacia complex*. Терминальная стадия поражения легких развилась на 20-м году жизни, и с высокой долей вероятности можно предполагать, что к моменту выполнения трансплантации легких у пациента, с рождения страдавшего хронической бронхо-легочной инфекцией, уже имел место АА амилоидоз почек без явных клинических проявлений. Тем не менее, формирование НС расценивалось поначалу как побочный эффект применения mTOR ингибиторов, хотя протеинурия была выявлена еще до их назначения. Отсутствие регресса НС спустя несколько месяцев после отмены mTOR ингибиторов послужило основанием для пересмотра диагностической концепции в пользу АА амилоидоза, биопсия почки подтвердила этот диагноз. Тяжесть НС, клинические и лабораторные признаки выраженной почечной недостаточности и морфологические признаки амилоидного сморщивания почек, выявленные уже после двусторонней пневмонэктомии, то есть хирургического устранения причины АА амилоидоза, не оставляли возможности для консервативной терапии и явились обоснованием для перевода пациента в ренопривное состояние путем эмболизации почечных артерий и начала лечения ГД. Признаков амилоидного поражения других жизненно-важных органов не выявлено, что открывает возможность для выполнения трансплантации почки.

Заключение

Во всех трех описанных случаях основное заболевание характеризовалось многолетним течением с персистирующим хроническим воспалением, важным признаком которого служило, помимо клинических симптомов, значительное повышение уровня СРБ. Диагноз АА амилоидоза, базировавшийся на постепенном формировании нефротического синдрома с прогрессирующей почечной недостаточностью, был подтвержден морфологически.

Редкость патологии в первом и втором случаях затрудняла диагностику основного заболевания, в конечном итоге диагноз был подтвержден в Случае 1 и установлен в Случае 2 лишь после хирургического удаления атипичных незлокачественных образований (конгломерата лимфатических узлов и селезенки, соответственно) с гистологическим исследованием. К моменту установления основного диагноза у обоих пациентов имелась развернутая картина АА амилоидоза с преимущественным и необратимым поражением почек. Тем не менее, в обоих случаях хирургическое вмешательство явилось излечивающим в отношении основного заболевания, обеспечило, наряду с лечением гемодиализом, значительное

улучшение состояния больных, купировало хронический воспалительный процесс и дало возможность для выполнения трансплантации почки.

В третьем случае основной диагноз был установлен своевременно, однако сам характер заболевания и его осложнений не позволял купировать воспалительный процесс, послуживший причиной развития АА амилоидоза с преимущественным и необратимым поражением почек. Поздняя диагностика АА амилоидоза была обусловлена объективными диагностическими трудностями в условиях применения после трансплантации легких нескольких режимов иммуносупрессивной терапии, в том числе и с использованием mTOR ингибиторов. Морфологическое подтверждение диагноза АА амилоидоза почек с исходом в амилоидное сморщивание послужило основанием для перевода пациента в ренопривное состояние, а ранее выполненное хирургическое устранение причины АА амилоидоза дает возможность осуществления трансплантации почки.

Выводы

Развитие нефротического синдрома и нарушение функции почек у пациентов с признаками хронического воспаления (как известной, так и неуточненной природы) формирует высокий индекс подозрения в отношении АА амилоидоза. Морфологическая верификация диагноза АА амилоидоза необходима для осуществления направленного диагностического поиска его причин, но даже в отсутствии своевременной морфологической диагностики амилоидоза клиническое суждение в ряде случаев позволяет правильно определить лечебную тактику. Этиологическая разнородность хронических воспалительных процессов, лежащих в основе развития АА амилоидоза, требует мультидисциплинарного подхода с участием представителей различных терапевтических и хирургических специальностей. Редкость некоторых заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, создает значительные диагностические трудности, и только совместная работа хирургов и интернистов, как показывают приведенные нами клинические примеры, может обеспечить адекватную диагностику и успешное поэтапное лечение столь сложной категории больных.

Авторы выражают благодарность А.М. Ковригиной, Козловской А.В., С.С. Лебедеву, Н.П. Можейко, О.Б. Муравьеву, Е.А. Никитину, О.В. Паклиной, В.В. Рамееву, Е.С. Столяревич и М.М. Тавобилову за неоценимую помощь в обследовании и лечении пациентов

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermarck P.* Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014; 21(4): 221-224. doi: 10.3109/13506129.2014.964858
2. *Said S.M., Sethi S., Valeri A.M., Leung N., Cornell L.D., Fidler M.E., Herrera Hernandez L., Vrana J.A., Theis J.D., Quint P.S., Dogan A., Nasr S.H.* Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8: 1515-1523
3. *Picken M.M., Dogan A.* Amyloidosis of the Kidney, the Lower Urinary and Genital Tract (Male and female) and the Breast. In *Amyloid and Related Disorders*. Ed Picken M.M., Herrera G.A., Dogan A. Humana Press (Springer) 2015: 369-390
4. *Lachmann H.J., Goodman H.J.B., Gilbertson A.J., Gallimore J.R., Sabin S.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N.* Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356: 2361-2371
5. *Obici L., Merlini G.* AA amyloidosis: Basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss medical weekly*. 2012;31: 142. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13580
6. *Ombrello A.K., Aksentijevich I.* AA Amyloidosis. In *Amyloid and Related Disorders*. Ed Picken M.M., Herrera G.A., Dogan A. Humana Press (Springer) 2015: 31-54
7. *Castleman B., Iverson L., Menendez V.P.* Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;(4):822-830
8. *Munshi N., Mebra M., van de Velde H., Desai A., Potluri R., Vermeulen J.* Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma*. 2015;56: 1252-1260
9. *Cronin D.M., Warnke R.A.* Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol*. 2009;16: 236-246
10. *Lachmann H.J., Gilbertson J.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Pepys M.B.* Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *Q J Med*. 2002; 95 (4): 211-218
11. *El Karoni K., Vuiblet V., Dion D. et al.* Renal involvement in Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(2): 599-609
12. *Gaduputi V., Tariq H., Badipatla K., Ilimoyan A.* Systemic Reactive Amyloidosis Associated with Castleman's Disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7(3): 476-481. doi: 10.1159/00035682
13. *Curioni S., D'Amico M., Quartagano R., Martino S., Dell'Antonio G., Cusi D.* Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(7): 1475-1478
14. *Martel M., Cheuk W., Lombardi L., Lifschitz-Mercer B., Chan J.K., Rosai J.* Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 1268-1279
15. *Wang T-B., Hu B-G., Liu D-W., Gao Z.H., Shi H.P., Dong W.G.* Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: A case report and literature review. *Oncology Letters*. 2016;12: 928-932
16. *Nagai Y., Satoh D., Matsukawa H., Shiozaki S.* Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen presenting rapid growth after adrenalectomy: Report of a case. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017;30: 108-111
17. *Önder S., Kosemehmetoglu K., Himmetoglu C., Firat P., Uner A.* Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of spleen: a case report describing cytology, histology, immunoprofile and differential diagnosis. *Cytology*. 2012;23:129-132
18. *Kashinagi S., Kumasaka T., Bunsei N., Fukumura Y., Yamasaki S., Abe K.* Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA-expressed myofibroblasts and IgG4-producing plasma cells in sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. *Virchows Arch*. 2008; 453:275-282
19. *Said S.M., Leung N., Sethi S., Cornell L.D., Fidler M.E., Grande J.P., Herrmann S., Tefferi A., D'Agati V.D., Nasr S.H.* Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. *Kidney International*. 2011;80: 753-759
20. *Jhaveri K.D., Shah H.H., Calderon K., Campenot ES, Radhakrishnan J.* Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney International*. 2013;84: 34-44
21. *Pallante A.J., Leung N., Kyle R.A., Tefferi A., Russell S.J., Habermann T.M., Lacy M.Q., Hayman S.R., Al-Kali A., Reeder C., Dispenzieri A., Gertz M.A., Buadi F.K., Hook C.C., Dingli D., Pardanani A.* Concomitant Myeloproliferative Disorders and Amyloidosis. *Blood*. 2016;128: 54-80
22. *Kim H.H., Hur Y.H., Koh Y.S., Kim J.C., Kim H.J., Kim J.W.* Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen related to IgG4-associated disease: report of a case. *Surg Today* 2013;43: 930-936
23. *Zakharova E.V., Shutov E.V., Vorobyova O.A., Nikitin E.A.* AA amyloidosis in a patient with essential thrombocythemia and sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. *J Onco-Nephrol*. 2017;1(3): 13-17. DOI: 10.5301/jo-n.5000028
24. *O'Sullivan B.P., Freedman S.D.* Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678): 1891-904 doi:10.1016/s0140-6736(09)60327-5. PMID 19403164.
25. *Hodson M., Geddes D., Bush A.* Eds. *Cystic fibrosis*. 2012 (3rd ed.). London, Hodder Arnold. 486 pages. ISBN 978-1-4441-1369-3
26. *Mitchell R.S., Kumar V., Robbins S.L., Abbas A.K., Fausto N.* ROBBINS Basic Pathology. 2007. Saunders/Elsevier. 946 pages. ISBN 1-4160-2973-7.
27. *Mc Laughlin A.M., Crotty T.B., Egan J.J., Watson A.J., Gallagher C.G.* Amyloidosis in cystic fibrosis: a case series. *J Cyst Fibros*. 2006;5:59-61
28. *Gottlieb J., Ballmann M., VonMallinckrodt C., Staab D., Smaczny C., Simon A., Welte T., Wagner T.O.* Lung transplantation in cystic fibrosis – a position paper. *Pneumologie*. 2009;63(8):451-460
29. *Braun A.T., Merlo C.A.* Cystic fibrosis lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17(6): 467-472
30. *Kaplan B., Qazi Y., Wellen J.R.* Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews*. 2014; 28: 126-133

Дата получения статьи: 08.08.2018

Дата принятия к печати: 25.08.2018

Submitted: 08.08.2018

Accepted: 25.08.2018