

Пациентка 54 лет с кожным зудом и геморрагической сыпью

А.Ф. Шептулина, Т.П. Некрасова, В.Т. Ивашкин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация*

The case of 54-year-old patient with pruritus and hemorrhagic rash

A.F. Sheptulina, T.P. Nekrasova, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Клиническое наблюдение

Пациентка Т. 54 лет госпитализирована в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на генерализованный зуд кожи, усиливающийся в вечернее время, геморрагические высыпания на коже предплечий и плеч, общую слабость.

Таким образом, на основании жалоб пациентки можно выделить следующие клинические симптомы: кожный зуд, геморрагическая сыпь, общая слабость. Зуд кожи может выступать в качестве одного из проявлений заболеваний кожи, печени, эндокринной системы. Геморрагические высыпания, как правило, служат проявлением травм, инфекционных заболеваний, нарушений гемостаза, в том числе коагулопатии, тромбоцитопатии, тромбоцитопении, тромбоза, а также могут быть сим-

птомом васкулитов и повышенной ломкости капилляров. Кроме того, геморрагические высыпания могут появляться на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Ввиду отсутствия у пациентки дополнительных симптомов инфекционных заболеваний (лихорадки, признаков поражения других органов и систем), эта группа болезней как причина геморрагических высыпаний с высокой долей вероятности может быть исключена. Такой симптом, как общая слабость является неспецифичным и способен сопровождать течение любого из вышеперечисленных заболеваний.

Из анамнеза заболевания известно, что с октября 2012 г. стали беспокоить генерализованный зуд кожи, интенсивность которого нарастала в вечерние часы, общая слабость. Впоследствии пациентка отметила появление геморрагических высыпаний на коже предплечий и плеч. С этими

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Sheptulina Anna F. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology.

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Nekrasova Tatiana P. — MD, PhD, lecturer, Chair of pathological anatomy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, academician of the Russian academy of medical science, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

жалобами была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства. В анализах крови зафиксировано увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 48 мм/ч, повышение уровней аспарагинаминотрансферазы (АсАТ) до 46 ЕД/л (норма 10–40), аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 64 ЕД/л (норма 0–34), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 1041 ЕД/л (норма 0–73), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 1058 ЕД/л (норма 70–360). Уровни общего и прямого билирубина находились в пределах нормальных значений. Результаты тестов на антимитохондриальные антитела (АМА), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM) были отрицательными. Обнаружены антинуклеарные антитела (ANA) в титре 1:80. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Пациентке был установлен диагноз аутоиммунного гепатита, назначена терапия преднизолоном 35 мг/сутки с постепенным снижением дозы до 10 мг/сутки, рекомендован прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 500 мг/сутки. На фоне применения препаратов в течение 6 месяцев снижения уровней АлАТ, ГГТП, ЩФ добиться не удалось; терапию преднизолоном было решено прекратить, доза УДХК была увеличена до 1500 мг/сутки. В связи с отсутствием динамики лабораторных показателей и сохранением указанных клинических симптомов больная была направлена в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с целью дополнительного обследования и верификации диагноза.

Семейный анамнез пациентки отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (отец умер в 50 лет от хронической сердечной недостаточности, мать умерла в возрасте 70 лет от инфаркта миокарда, две сестры, 52 и 43 лет, страдают ишемической болезнью сердца). Курение, употребление алкоголя больная отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные анамнеза указывают на то, что клиническую картину у пациентки определяет заболевание печени, характеризующееся прежде всего холестазом. Учитывая возраст и пол больной, а также результаты биохимического анализа крови, следует, в первую очередь, предположить диагноз первичного билиарного цирроза (ПБЦ). Тем не менее, необходимо помнить о том, что результаты тестов с определением титра АМА были отрицательными. На основании проведенного на догоспитальном этапе обследования нельзя исключить также и первичный склерозирующий холангит.

Генерализованный зуд кожи выступает в качестве одного из основных проявлений первичных холестатических заболеваний печени и его существование в рассматриваемом случае служит дополнительным подтверждением предполагаемых диагнозов.

В то же время ни для первичного билиарного цирроза, ни для первичного склерозирующего холангита, кроме как на стадии цирроза печени, не характерно появление геморрагической сыпи. У наблюдавшейся пациентки нет признаков прогрессирования заболевания печени до стадии цирроза, а следовательно, необходимо исключить иные причины возникновения геморрагической сыпи. Для этого требуется оценить характер, локализацию и распространенность высыпаний, а также наличие поражения других органов и систем.

В соответствии с данными анамнеза на предварительном этапе был установлен диагноз аутоиммунного гепатита. Объяснением такого подхода к интерпретации имевшейся клинической картины, по-видимому, является факт выявления ANA в титре 1:80. Однако других типичных лабораторных критериев, подтверждающих указанный диагноз, выявить не удалось. По диагностической шкале, разработанной международной рабочей группой по изучению аутоиммунного гепатита (IAIGH), количество баллов у больной составило 8 (не учтены данные гистологического исследования печени, поскольку биопсия не проводилась). Такая сумма баллов не позволяет говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита. Более того, терапия преднизолоном, которая, как правило, высокоэффективна при этом заболевании, у данной пациентки не сопровождалась положительной динамикой со стороны показателей крови. Поэтому диагноз аутоиммунного гепатита у больной следует считать маловероятным.

Объективно при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,4°C. Рост 162 см, масса тела 61 кг, индекс массы тела 23,3 кг/м². Кожный покров обычной окраски, видимые слизистые бледно-розового цвета. На коже наружной и внутренней поверхности предплечий, плеч — пятна размером от 2 до 5 мм, фиолетового цвета, местами сливающиеся, не возвышающиеся над поверхностью кожи, не исчезающие при надавливании, не сопровождающиеся зудом (рис. 1). Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации — в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 в минуту. Артериальное давление (АД) 130 и 85 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-клю-

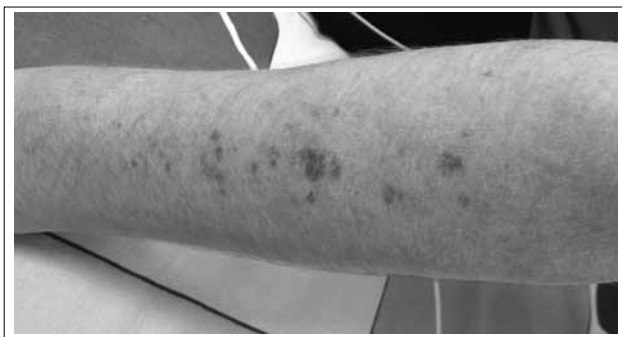


Рис. 1. Геморрагические пятна на внутренней поверхности предплечья

чичной линии на 3 см, край плотный, заострен; поверхность гладкая; пальпация безболезненна. При перкуссии селезенки: длинник — 11 см; поперечник — 3 см.

Данные объективного осмотра свидетельствуют о наличии у пациентки гепатомегалии. Размеры селезенки не увеличены.

Возвращаясь к обсуждению этиологии геморрагической сыпи, на данном этапе из круга причин ее развития можно исключить терапию глюкокортикостероидами. Это объясняется, во-первых, применением с целью лечения аутоиммунного гепатита лекарственных форм для приема внутрь (геморрагическая сыпь возникает, как правило, на фоне терапии лекарственными формами глюкокортикостероидов, предназначенными для наружного применения), а, во-вторых, отсутствием синдрома Кушинга у больной, поскольку геморрагическая сыпь является одним из его проявлений. Геморрагическую сыпь, учитывая ее характер и распространенность, в данном случае нельзя считать также последствием травмы. Кроме того, факт, что сыпь является «непальпируемой», не позволяет рассматривать в качестве причин ее возникновения и васкулиты. Таким образом, появлению геморрагической сыпи у пациентки могли способствовать нарушения гемостаза, тромбозы мелких сосудов, повышенная ломкость капилляров, а также атрофия периваскулярной соединительной ткани, развивающаяся в том числе при так называемой «старческой» или атрофической пурпуре.

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение СОЭ до 50 мм/ч, остальные показатели находились в пределах нормальных значений (тромбоциты — $295,3 \times 10^9/\text{л}$). Отклонения от нормы в общем анализе мочи, общем анализе крови зафиксировано повышение уровней АсАТ до 60 ЕД/л (норма 10–40), АлАТ до 62 ЕД/л (норма 5–49), ЩФ до 920 ЕД/л (норма 70–360), ГГТП до 1012 ЕД/л (норма 0–73), прямого билирубина до 7,2 мкмоль/л (норма 0–5). Уровень общего билирубина находился в пределах нор-

мальных величин — 19 мкмоль/л (норма 3–21). По данным электрофореза белков сыворотки крови содержание фракций альбумина и глобулинов не превышало верхней границы нормы. При исследовании уровней иммуноглобулинов зафиксировано повышение концентрации *иммуноглобулинов классов М и G* (IgM и IgG) до 6,24 г/л (норма 0,4–2,3) и 21,38 г/л (норма 7–16) соответственно. Результаты тестов с определением содержания AMA, ASMA и ANA были отрицательными.

Показатели коагулограммы, такие как *международное нормализованное отношение* (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс были не изменены. Отмечалось повышение уровня фибриногена до 6,02 г/л (норма 2–4). Исследована индуцированная коллагеном и аденозиндифосфатом агрегация тромбоцитов: величины составляли 72% (норма 35–92,5%) и 68% (норма 46,4–93,1%) соответственно. Показатели тромбоэластограммы — время реакции (R), время образования сгустка (K) и максимальная амплитуда (МА) находились в пределах нормальных значений.

Результаты лабораторных тестов подтверждают наличие у пациентки заболевания печени, причем это заболевание характеризуется в основном признаками холестаза и в меньшей степени гепатита. При повторном исследовании аутоантител результаты теста с определением AMA были отрицательными, тем не менее зафиксировано повышение уровня IgM в 2,7 раза по сравнению с верхней границей нормы — признак, характерный для ПБЦ.

Кроме того, согласно иммунологическим тестам, у больной обнаружено и повышение уровня IgG в 1,3 раза по сравнению с верхней границей нормы. В то же время при повторном исследовании ANA эти антитела выявлены не были, поэтому количество баллов по шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной IAIGH, у пациентки равнялось 7 (не учтены данные гистологического исследования печени).

Сочетание у больной ПБЦ и аутоиммунного гепатита (так называемый *overlap-синдром*) также следует считать маловероятным, поскольку из трех возможных критериев аутоиммунного гепатита в рамках *overlap-синдрома* в конкретной ситуации не удастся выявить ни одного.

Таким образом, на данном этапе диагностического поиска ни одно из перечисленных заболеваний печени полностью не соответствует выявленным у пациентки клинико-лабораторным изменениям. С целью уточнения причины поражения печени показано проведение биопсии печени.

В соответствии с показателями клинического анализа крови, коагулограммы, тромбо-

эластограммы у больной отсутствуют признаки тромбоцитопении и тромбоцитопатии, нарушений коагуляционного гемостаза, поэтому такие состояния могут быть исключены из группы причин возникновения геморрагической сыпи. Следовательно, ее появление у представленной больной может быть обусловлено либо повышенной ломкостью капилляров, как при амилоидозе, цинге или синдроме Элерса–Данло, либо вызвано атрофией периваскулярной соединительной ткани или атрофической пурпурой. У пациентки отсутствуют признаки, характерные для цинги, в частности кровоточивость десен, выпадение зубов, артралгии, а также проявления синдрома Элерса–Данло, что ставит под вопрос вклад этих заболеваний в формирование у больной геморрагической сыпи. Таким образом, возможными причинами ее появления следует считать повышенную ломкость капилляров, вызванную амилоидозом, или атрофическую пурпuru.

Также нельзя не учесть увеличение СОЭ до 50 мм/ч и повышение уровня фибриногена до 6,03 г/л, выступающих в качестве дополнительных признаков воспалительного процесса.

Данные электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый с ЧСС 76 в минуту, полугоризонтальная электрическая позиция сердца по Вильсону. Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) — камеры сердца не расширены, систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены, не обнаружены зоны гипокинеза. При УЗИ органов брюшной полости выполнена гепатомегалия. Размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен в пределах нормы. Изменения со стороны поджелудочной железы, почек не зарегистрированы. Согласно результатам эзофагогастродуоденоскопии, выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит. Проведена рентгенография органов грудной клетки, при которой в легких очаговые и инфильтративные изменения не найдены. Легочный рисунок соответствовал возрасту; корни не расширены, структурны. Жидкость в плевральных полостях не обнаружена.

Результаты инструментальных исследований свидетельствуют о наличии у пациентки гепатомегалии. Патологические изменения со стороны других органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем не зарегистрированы. Таким образом, инструментальные методы исследования не предоставляют никаких дополнительных сведений о природе заболевания печени и причинах геморрагической сыпи. С целью уточнения характера поражения печени выполнена биопсия.

По данным гистологического исследования биопсийного материала, строение печени нару-

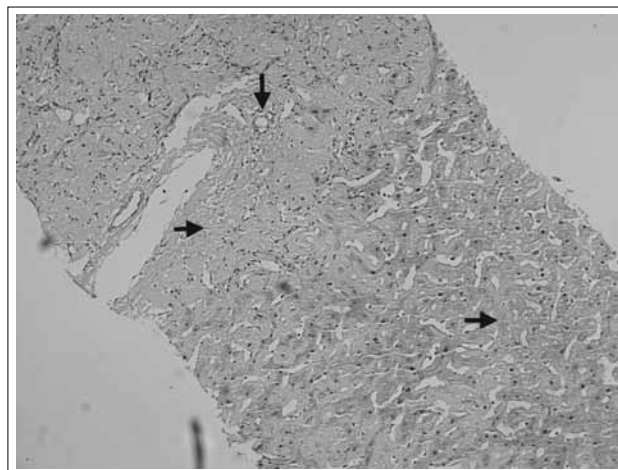


Рис. 2. Отложения амилоида в портальных трактах (с атрофией их структур), в первой и второй зонах ацинуса с вытеснением гепатоцитов (указано стрелками), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

шено из-за отложений амилоида в портальных трактах (с атрофией их структур), в первой и второй зонах ацинуса с вытеснением гепатоцитов (рис. 2). Около 50% ткани биоптата замещено гомогенными эозинофильными конго-позитивными массами. Остальные гепатоциты обычного вида. Во второй зоне ацинуса массы амилоида располагаются в стенках синусоидов, гепатоциты атрофичны с признаками гидропической дистрофии (рис. 3). В цитоплазме гепатоцитов третьей зоны ацинуса зеленовато-коричневые гранулы, по-видимому, билирубина. Слабая очаговая лимфоидно-макрофагальная инфильтрация с примесью единичных эозинофилов. На основании описанных изменений морфологом было сделано заключение о наличии в биоптате картины амилоидоза печени. Выполнено типирование амилоида посредством пробы с щелочным гуанидином. Обнаружено сохранение окраски

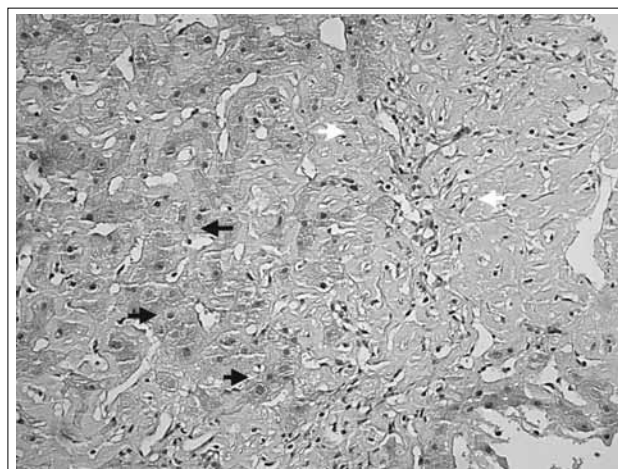


Рис. 3. Атрофия гепатоцитов (указано черными стрелками). Отложения амилоида в портальных трактах с атрофией их структур (указано белыми стрелками), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

конго-рот через 2 часа, соответственно речь идет об AL-амилоидозе.

Итак, результаты гистологического исследования печени свидетельствуют о наличии у больной AL (amyloid light chain)-амилоидоза с поражением печени, вызванного появлением в плазме и накоплением в тканях аномальных легких цепей иммуноглобулинов, синтезируемых клоном плазматических клеток. Такой диагноз позволяет объяснить и возникновение у пациентки геморрагической сыпи как следствия повышенной ломкости капилляров кожи из-за отложения амилоида в стенке сосудов.

Важно подчеркнуть, что при электрофорезе белков сыворотки крови соотношение фракций глобулинов было не изменено и признаки патологической секреции отсутствовали. Тем не менее, отрицательные результаты электрофореза белков сыворотки не исключают секрецию парапротеинов и в качестве уточняющего метода исследования показано проведение иммуноэлектрофореза сыворотки крови и мочи.

AL-амилоидоз — это заболевание, которое может протекать в двух формах — системной, характеризующейся поражением нескольких органов, и локализованной, которую отличает накопление амилоида в пределах одного органа. Для определения протяженности поражения пациентке показано проведение ряда лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих оценить функцию тех или иных органов. В соответствии с Руководством по диагностике и ведению пациентов с AL-амилоидозом [1] к таким методам относят: определение протеинурии, уровня креатинина и клиренса креатинина, проведение ЭКГ и ЭхоКГ, исследование уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электронейромиографию (ЭНМГ).

Кроме того, пациентке показано выполнение стерильной пункции с оценкой клеточного состава костного мозга. Этот метод позволит обнаружить клон секретирующих плазматических клеток и определить, является ли AL-амилоидоз у представленной больной самостоятельным заболеванием или он ассоциирован с множественной миеломой.

При электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови патологические градиенты не выявлены. Однако по данным иммунофиксации высокой степени разрешения обнаружена следовая секреция каппа (κ)-цепей IgG.

По результатам исследования костного мозга пунктат не богат клетками, эритропоэз нормобластический, сужен до 12%. Лимфоцитов 24,1%, мегакариоциты найдены. Количество плазматических клеток — 8%.

Что касается лабораторных и инструментальных методов исследования, направленных на определение протяженности поражения, пациентке в рамках обследования в отделении были выполнены общий анализ мочи и биохимический анализ крови, которые свидетельствуют об отсутствии протеинурии, нормальном уровне креатинина — 0,81 (норма 0,3–1,0) и ненарушенном клиренсе креатинина — 71 мл/мин по формуле Cockcroft–Gault (норма 64–116). Данные ЭКГ и ЭхоКГ указывают на отсутствие признаков гипертрофии миокарда левого желудочка и сохраненной диастолической функции левого желудочка; амплитуда зубцов комплекса QRS на ЭКГ также не изменена. Уровень NT-proBNP был равен 115,6 нг/л (норма 0–125; диагностически значимым является его повышение >332 нг/мл). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки очаговые и инфильтративные изменения выявлены не были.

У больной, представленной в клиническом наблюдении, не было симптомов периферической нейропатии, и результаты ЭНМГ соответствовали нормальной проводимости по моторным и сенсорным волокнам, а также нормальной амплитуде моторных и сенсорных ответов срединного и малоберцового нервов справа, большеберцового и икроножного нервов слева.

При применении иммунофиксации высокой степени разрешения была обнаружена следовая моноклональная секреция κ -цепей IgG, что свидетельствует в пользу диагноза AL-амилоидоза.

Количество плазматических клеток при исследовании пунктата костного мозга составило 8%, что позволяет исключить множественную миелому (диагностический критерий — количество плазматических клеток $\geq 10\%$) и подтвердить, что AL-амилоидоз в данном случае выступает в качестве самостоятельного заболевания и может быть охарактеризован как первичный AL-амилоидоз.

Следующий шаг в обследовании пациентки — иммуногистохимический анализ биопсийного материала с целью подтверждения того факта, что отложения амилоида в печени образованы именно κ -цепями IgG, секреция которых была выявлена при иммунофиксации сыворотки.

По данным иммуногистохимического типирования с антителами к κ - и λ -цепям IgG, положительная окраска на κ -цепи IgG была отмечена в портальных трактах (очагово), в первой зоне ацинуса (очагово), а также в капиллярах (эндотелий).

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования подтверждают, что отложения амилоида в печени образованы κ -цепями IgG, а следовательно, обусловлены

секрецией парапротеина, обнаруженного при иммунофиксации сыворотки.

Итак, на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен **клинический диагноз**: основное заболевание — первичный AL-амилоидоз с поражением печени и кожи; сопутствующие заболевания — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит.

Морфологический диагноз: AL-амилоидоз печени.

Пациентке была рекомендована химиотерапия по одной из двух схем: 1) мелфалан в сочетании с дексаметазоном или 2) мелфалан в комбинации с дексаметазоном и бортезомибом в условиях специализированного гематологического отделения.

Обсуждение

AL (*amyloid light chain*)-амилоидоз — заболевание, которое характеризуется накоплением в тканях легких цепей иммуноглобулинов, секретируемых клоном плазматических клеток [2]. AL-амилоидоз может протекать в двух формах — системной, характеризующейся поражением нескольких органов, и локализованной, при которой отложения амилоида располагаются в пределах одного органа. Развитию заболевания предшествует появление клона секретирующих парапротеин плазматических клеток. В зависимости от распространенности процесса клон может располагаться либо в костном мозге, либо в пораженном органе. Размеры его при AL-амилоидозе небольшие и, как правило, количество плазматических клеток в костном мозге не превышает 7–8% [3]. В таком случае AL-амилоидоз принято называть первич-

ным. Кроме того, AL-амилоидоз развивается у 10–15% пациентов с множественной миеломой и макроглобулинемией Вальденстрема, и в этом случае его называют вторичным [1].

Согласно результатам исследования пунктата костного мозга грудины, количество плазматических клеток в костном мозге у больной равнялось 8%, что не соответствует диагностическим критериям миеломной болезни и подтверждает первичный характер AL-амилоидоза в представленном клиническом наблюдении.

Частота AL-амилоидоза в странах Западной Европы составляет в среднем 9 случаев на 1 миллион населения в год, что в 5–10 раз меньше частоты множественной миеломы. В то же время AL-амилоидоз является наиболее распространенным вариантом амилоидоза в развитых странах. Заболеваемость несколько выше среди мужчин. Возраст на момент постановки диагноза обычно равен 65 годам [2].

К скрининговым методам диагностики AL-амилоидоза относят аспирационную биопсию с последующим гистологическим исследованием подкожной жировой клетчатки, гистологический анализ биоптата слизистой прямой кишки, а также гистологическое исследование костного мозга с окраской биоптата красителем конгорот [1, 2]. Электрофорез и иммунофиксация сыворотки крови и мочи не являются в таких случаях основными в диагностике AL-амилоидоза, поскольку результаты этих тестов могут быть отрицательными соответственно у 50 и 20% пациентов, страдающих данным заболеванием [1].

После подтверждения диагноза AL-амилоидоза с помощью указанных методов выполняют иммуногистохимическое исследование биоптатов с применением антител к легким цепям иммуноглобу-

Критерии Международного общества по изучению амилоидоза (International Society of Amyloidosis) для определения поражения органов при AL-амилоидозе [4]

Вовлеченный орган или ткань	Критерий
Почки	Суточная протеинурия >0,5 г/сутки, преимущественно альбуминурия
Сердце	Уровень NT-proBNP >332 нг/л (при отсутствии почечной недостаточности либо фибрилляции предсердий), или средняя толщина стенок левого желудочка в диастолу >12 мм по данным ЭхоКГ (при отсутствии другой причины)
Печень	Верхненижний размер печени >15 см (при отсутствии сердечной недостаточности) или повышение уровня ЩФ более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы
Нервная система	Периферическая: симметричная сенсомоторная полинейропатия с локализацией в нижних конечностях Вегетативная: нарушение двигательной функции органов желудочно-кишечного тракта
Желудочно-кишечный тракт	Биопсия с последующим гистологическим исследованием при наличии симптомов
Легкие	Биопсия с последующим гистологическим исследованием при наличии симптомов Интерстициальный характер поражения легких
Мягкие ткани	Увеличение размеров языка, артропатия, поражение кожи, миопатия, синдром запястного канала

линов. Это необходимо для доказательства того, что отложения амилоида образованы легкими цепями иммуноглобулинов, а следовательно, для исключения других форм заболевания. Наконец, заключительным этапом выступает оценка распространенности поражения и вовлечения в патологический процесс различных органов и тканей.

Отложения амилоида при AL-амилоидозе могут располагаться в любом органе за исключением спинного и головного мозга. Наиболее частыми клиническими проявлениями AL-амилоидоза выступают общая слабость, быстрая утомляемость и одышка, однако такие симптомы неспецифичны и могут сопровождать течение целого ряда заболеваний. С целью оценки вовлеченности в патологический процесс того или иного органа используют критерии, разработанные в 2010 г. Международным обществом по изучению амилоидоза (International Society of Amyloidosis) — см. таблицу [4]. Важно подчеркнуть, что применение биопсий органов для определения степени протяженности процесса не рекомендуется [1, 3].

У представленной пациентки в качестве первых симптомов заболевания можно рассматривать зуд кожи и общую слабость. Такие проявления в сочетании со спектром лабораторных изменений (повышение уровня маркеров холестаза, IgM) и демографическими характеристиками (пол, возраст) прежде всего наводили на мысль о наличии у больной первичного билиарного цирроза. Тем не менее, присоединение в последующем геморрагической сыпи, которая не является характерным симптомом ПБЦ (на стадии заболевания, имевшей место у пациентки), требовало дополнительного исследования.

Благодаря результатам лабораторных тестов и данным физикального обследования были исключены все группы причин возникновения геморрагической сыпи за исключением двух — повышенной ломкости капилляров и атрофической пурпуры. Развитие последней наблюдается, как правило, в пожилом возрасте и обусловлено атрофией периваскулярной соединительной ткани. Сыпь при атрофической пурпуре локализуется преимущественно на разгибательной поверхности предплечий. Эти характеристики не соответствуют таковым, наблюдаемым у больной, а следовательно, геморрагическая сыпь в рассматриваемом клиническом наблюдении обусловлена повышенной ломкостью капилляров вследствие отложения в стенке сосудов амилоида.

Гепатомегалия и повышение уровня ЩФ более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, которые выступают в качестве признаков поражения печени при AL-амилоидозе в соответствии с критериями, указанными в таблице, имели место у представленной больной. Более того, результаты гистологического исследования печени с окраской конго-рот, типирова-

ния амилоида с щелочным гуанидином, а также иммуногистохимического исследования с антителами к κ - и λ -цепям IgG подтверждают диагноз AL-амилоидоза печени.

Дополнительное обследование пациентки не позволило выявить признаки поражения других органов, в частности сердца, почек, легких, нервной системы, соответствующие критериям, перечисленным в таблице. Поэтому было сделано заключение о том, что AL-амилоидоз у больной протекает с поражением печени и кожи.

По данным литературы, поражение печени наблюдается у 62–90% пациентов с AL-амилоидозом. Но регистрируемые при этом симптомы в большинстве случаев выражены в легкой степени и редко выступают в качестве основной жалобы больных. Кроме того, выраженность нарушения функции печени не зависит от степени инфильтрации печеночной ткани, от формы амилоидоза и локализации отложений амилоида (сосуды или паренхима). К наиболее распространенным проявлениям амилоидоза печени относят гепатомегалию и повышение активности ЩФ [5]. Клинические симптомы холестаза обнаруживаются лишь у 5% пациентов.

Варианты поражения кожи при амилоидозе разнообразны и могут быть представлены периорбитальными гематомами и различными элементами сыпи, например папулами, узелками, пятнами, которые локализуются в основном на коже лица и туловища [2].

У больной, представленной в клиническом наблюдении, наряду с типичными симптомами амилоидоза печени — гепатомегалией и повышением уровня ЩФ, отмечался кожный зуд, который и послужил причиной для обращения за медицинской помощью.

Проявлением амилоидоза кожи у пациентки была геморрагическая сыпь с локализацией на внутренней и наружной поверхности предплечий и плеч. Амилоидоз был установлен в качестве причины возникновения геморрагической сыпи на основании тщательного дифференциально-диагностического поиска и исключения других этиологических факторов. Биопсия кожи в соответствии с рекомендациями Руководства по диагностике и ведению пациентов с AL-амилоидозом не проводилась.

Прогноз у пациентов с AL-амилоидозом определяется количеством вовлеченных в патологический процесс органов, а также наличием отдельных форм поражения. Так, прогноз следует расценивать как наиболее неблагоприятный при обнаружении клинических и/или инструментальных признаков поражения сердца и нервной системы, появлении гипербилирубинемии и желтухи в случае амилоидоза печени, а также при системной форме амилоидоза с поражением большого числа органов и отсутствии ответа на

лечение [1–3]. У пациентки, описываемой в данном клиническом наблюдении, все перечисленные выше критерии отсутствуют, а следовательно, прогноз при условии своевременного начала терапии является относительно благоприятным.

Медиана выживаемости больных с AL-амилоидозом без лечения не превышает 1–2 лет, тогда как применение современных схем химиотерапии в случае достижения гематологической ремиссии позволяет увеличить этот показатель до 5 лет и более [1, 2].

Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что AL-амилоидоз протекал под маской хронического холестатического заболевания печени. Отсутствие типичных лабораторных критериев первичных холестатических заболеваний печени, а также возникновение

у больной геморрагической сыпи потребовали применения дополнительных методов диагностики, в том числе исследования показателей гемостаза и проведения биопсии печени с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата.

Клинический диагноз AL-амилоидоза с поражением печени и кожи был сформулирован благодаря тщательному анализу возможных причин возникновения геморрагической сыпи и обстоятельному изучению результатов гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени.

Клинический диагноз: основное заболевание — первичный AL-амилоидоз с поражением печени и кожи; сопутствующие заболевания — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; катаральный рефлюкс-эзофагит.

Морфологический диагноз: AL-амилоидоз печени.

Список литературы

1. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Hematology. Br J Hematol 2004; 125(6):681-700.
2. Desport E., Bridoux F., Sirac C., Delbes S., et al. AL amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 2012; 54(7):1-13.
3. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2011; 86(2):180-6.
4. Gertz M.A., Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. Amyloid 2010; 17(Suppl. 1):48-9.
5. Ebert E.C., Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol 2008; 103(3):776-87.

Клинические задачи

Задача № 1

53-летний мужчина с хроническим гепатитом С и циррозом печени пришел на плановый осмотр к врачу. Жалобы главным образом на быструю утомляемость. В анамнезе — сообщения о злоупотребления алкоголем. Прием спиртных напитков прекратил в последние 8 месяцев в соответствии с установленной ему программой лечения, еженедельно участвует во встречах, организуемых обществом анонимных алкоголиков. Осложнения гепатита С и цирроза печени включают асцит и энцефалопатию, по поводу которых пациент получает медикаментозную терапию.

При осмотре отмечаются умеренная желтушность склер и кожи, сосудистые звездочки, спленомегалия и небольшие отеки на ногах.

Лабораторные данные: гемоглобин 133 г/л, тромбоциты 84 000/мл, аспаратаминотрансфераза 73 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 64 ЕД/л, щелочная фосфатаза 119 ЕД/л, общий билирубин 3,2 мг/дл, альбумин 3,6 г/дл, МНО 1,4. α -фетопротеин в пределах нормальных значений.

УЗИ органов брюшной полости указывает на умеренный асцит, повышенную эхогенность печени, наличие в ней гиперэхогенного образования 2,2 см в диаметре, которое не было видно при прошлом осмотре. При компьютерной томографии выявлена повышенная васкуляризация образования.

Вопрос. Назовите наиболее вероятный диагноз:

- А. Метастаз злокачественной опухоли
- В. Очаговая узловая гиперплазия
- С. Гепатоцеллюлярная карцинома
- Д. Кавернозная гемангиома
- Е. Регенераторный узел

Задача № 2

18-летний молодой человек последние 3 дня испытывает боль при глотании. На изжогу, регургитацию или снижение массы тела жалоб нет. Боль в грудной клетке отсутствует. В пред-

шествующий период на протяжении 2 мес принимал ибупрофен по поводу болевых ощущений в локтевом суставе.

При осмотре температура тела нормальная, слизистая оболочка ротоглотки не изменена. Пульс 80 ударов в минуту, АД 110 и 70 мм рт. ст.

Вопрос. Какова наиболее вероятная причина одинофагии?

А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

В. Эзофагоспазм

С. Дивертикул Ценкера

Д. Лекарственно-индуцированный эзофагит

Е. Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки

Задача № 3

60-летняя женщина поступила в отделение интенсивной терапии через 1 час после автомобильного происшествия. Она ударилась головой о руль, затем голова была отброшена назад, сознание пациентки не теряла. Беспокоят диффузная головная боль и боль в шейном отделе позвоночника

Неврологическая симптоматика отсутствует. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника без признаков его повреждения. При компьютерной томографии (КТ) головы обнаружено кальцифицированное образование 1 см в диаметре с основанием на твердой мозговой оболочке, напоминающее по структуре менингиому. Введение контраста дает картину гомогенного усиления. Данных о сдавлении прилегающих тканей и отеке мозга нет.

Вопрос. Какова тактика ведения пациентки?

А. Хирургическое лечение

В. Повторное КТ-исследование через 3–6 месяцев

С. Радиохirurgия гамма-скальпелем

Д. Внутривенное введение гидроксимочевины

Е. Внутрь мифепристон