



УДК 616.24-003.821

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-30-35

**РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ  
ПРИ СИСТЕМНОМ АМИЛОИДОЗЕ****A RARE CLINICAL CASE OF LUNG DISEASE IN SYSTEMIC AMYLOIDOSIS****А.Ю. Третьяков, Т.Ю. Лебедев,  
К.С. Алейникова, В.С. Дан, Э.Э. Эрнст, С.Г. Филимонова****A.Yu. Tret'yakov, T.Yu. Lebedev,  
K.S. Aleynikova, V.S. Dan, E.E. Ernst, S.G. Philimonova**Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: opensource2007@yandex.ru

**Аннотация**

Представлен редкий клинический случай диффузного альвеолярно-септального (паренхиматозного) варианта поражения легких при системном AL амилоидозе, который не сопровождался типичной для него патологией почек и печени. Приведены жалобы, анамнестические данные, результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования. Описана рентгенологическая картина заболевания, представлены результаты компьютерной томографии органов грудной клетки. Охарактеризована эндоскопическая картина состояния дыхательных путей, дана оценка состоянию функции внешнего дыхания. Представлена информация об ультразвуковом исследовании состояния органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Выполнена диагностическая торакотомия и биопсия легочной ткани. Описана морфологическая картина легких согласно данным гистологического и иммуногистохимического исследования. Выявлен альвеолярно-септальный (диффузный) характер распределения амилоидных депозитов, не свойственный локальной форме болезни. Представлена информация о проведенном лечении. Сделан вывод о необходимости исключения амилоидоза в случае нетипичного течения легочной патологии.

**Abstract**

A rare clinical case of diffuse alveolar-septal (parenchymal) variant of pulmonary lesions in systemic AL amyloidosis is presented, with the absence of a typical kidney and liver pathology. It is described the complaints, anamnestic data, results of clinical, laboratory and instrumental examination. It is demonstrated the radiological pattern of the disease and the results of the chest computed tomography. It is defined the endoscopic picture of the respiratory tract, the respiratory function is evaluated. Information about of ultrasonic examination of abdominal and retroperitoneal space organs is specified. Diagnostic thoracotomy and biopsy of the lung tissue has performed. The lungs morphology according to the data of histological and immunohistochemical examination is characterized. Alveolar-septal (diffuse) nature of the amyloid deposits distribution has identified that is not peculiar local form of the disease. It is given information about the performed medical treatment. It is concluded that the amyloidosis has to be excluded in the case of unusual clinical progress of lung diseases.

**Ключевые слова:** AL амилоидоз, диффузный альвеолярно-септальный легочный амилоидоз.**Keywords:** AL amyloidosis, diffuse alveolar-septal pulmonary amyloidosis.

## Введение

Амилоидоз относится к группе редких заболеваний: в европейской популяции заболеваемость амилоидозом колеблется от 3 до 14 новых случаев на 1 млн. населения в год [Лысенко и др., 2014; Рамеев и др., 2012; Pinney et al., 2013]. Этим определяется особый интерес к каждому клиническому примеру болезни. Наиболее поражаемыми органами при амилоидозе являются почки, с формированием амилоидной нефропатии, печень, с формированием холестатической гепатопатии, нервная система. Легочная ткань при амилоидозе вовлекается в процесс крайне редко, литературных примеров, где бы описывалось поражение легких без патологии почек, печени и нервной системы, крайне мало [Brown et al., 1994; Smith et al., 1979; Urban et al., 1993].

Клиническую неоднородность легочного амилоидоза определяют три основных условия: фактор многообразия типов амилоидного фибриллярного белка, системная или местная форма заболевания, преимущественная локализация отложения амилоидных масс в легочной ткани [Мухин, 2009; Sipe et al., 2016]. Наиболее часто легочный амилоидоз встречается при AL, AA и ATTR (старческом и наследственном) вариантах болезни [Scala et al., 2015]. Являясь самостоятельным заболеванием, AL амилоидоз определен построением фибрилл, преимущественно, из N-концевых аминокислотных остатков варибельных областей легких цепей (VL) Ig ( $\lambda$  или  $\kappa$ ) [Muller et al., 2006]. Диффузная альвеолярно-септальная (паренхиматозная) форма чаще встречается у лиц в возрасте старше 60 лет [Pitz et al., 2006]. Окончательная диагностика амилоидоза, конкретизация варианта легочной патологии и типа амилоидного белка, строится на морфологической и гистохимической оценке. Амилоидный материал традиционно идентифицируется на основе его метакроматических свойств с анилиновыми красителями, в первую очередь, Конго красным [Howie et al., 2010].

## Клинический пример

В качестве примера системного амилоидоза, протекающего с диффузным поражением легких, но отсутствием вовлечения почек и печени представляем следующий клинический случай.

Больной, 74 лет, в отделение пульмонологии обратился 26 октября 2016 года. При поступлении предъявлял жалобы на кашель с мокротой слизистого характера, малопродуктивный, преимущественно по утрам, одышку смешанного типа при ходьбе, отеки на стопах и лодыжках. В настоящее время – пенсионер. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Имеет здорового сына в возрасте 42 лет. Родители прожили более 60 лет, о перенесенных ими заболеваниях ничего не известно. Пациент отмечает, что болел детскими инфекциями, перенёс гепатит А в 11 лет, в 20 лет – аппендэктомия. С 34 лет страдает язвенной болезнью желудка, 5 лет назад было проведено эндоскопическое исследование, результаты которого показали рубец на передней стенке антрального отдела желудка.

Аллергологический анамнез: уртикарная сыпь на пчелиный яд. В течение последних 3-х лет отмечает онемение пальцев рук в холодное время года. Считает себя больным на протяжении полутора лет, когда появились малопродуктивный кашель, боль в нижней половине грудной клетки при кашле и глубоком вдохе, одышка, отеки голеней и стоп. Обратился в пульмонологическое отделение, где в последующем проходил лечение по поводу подозрения на двухстороннюю пневмонию с локализацией в базальных отделах легких. Прошёл 3-х недельный курс антимикробной терапии, на фоне лечения клиническая и рентгенологическая динамика отсутствовала, вследствие чего пациент был направлен во фтизиатрический стационар, где обследовался на протяжении месяца. На основании отрицательных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на микобактерии в мокроте и крови, диагноз туберкулёзного процесса был отвергнут. В течение сентября 2016 года состояние больного постепенно ухудшалось: стали интенсивнее кашель, боли в грудной

клетке, одышка, отёки на ногах, в ночное время появились приступы удушья. На момент поступления наблюдалось состояние средней тяжести, пациент находился в сидячем положении, температура тела – 36.5°C, рост 166 см, масса тела 63 кг. Кожные покровы бледные, умеренно-влажные, тургор сохранён, были выявлены отёки стоп и нижней трети голени. Периферические лимфатические узлы мягкой консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Мышечная система развита нормально, болей в мышцах нет, их тонус сохранён, двигательная активность не нарушена. Крупные и мелкие суставы нормальной конфигурации, безболезненные при пальпации, движения сохранены в полном объёме. Щитовидная железа по данным пальпации не увеличена. Дыхание через нос свободное, форма грудной клетки цилиндрическая. При перкуссии лёгких обнаружено притупление перкуторного звука в базальных отделах легких с обеих сторон, при аускультации дыхание жёсткое, в нижних отделах ослабленное, хрипов, шума трения плевры нет. Частота дыхательных движений в положении сидя 21 в 1 минуту, насыщение крови кислородом 83%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 76 в 1 минуту. Короткий систолический шум над верхушкой. Артериальное давление на обеих руках 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый, глотание свободное. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, печень не пальпируется, размеры по Курлову 10-9-8 см, селезёнка не пальпируется, её размеры 7×5 см. Мочеполовая система без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, почки не пальпируются. Неврологический статус без очаговой и менингеальной симптоматики.

Рентгенография органов грудной клетки (рис. 1): грудная клетка правильной формы. С обеих сторон, преимущественно в средних и нижних легочных полях, отмечаются тени линейного характера за счет обогашения сосудистого рисунка. В базальных отделах обоих легких интерстициальный фиброз, корни легких расширены, бесструктурные. Рёберно-диафрагмальные синусы завалуированы за счет жидкости в плевральных полостях, в проекции правой междолевой щели выявляется небольшое количество осумкованной жидкости, диафрагма четко не дифференцируется. Сердце расширено в поперечнике, средостение не смещено.

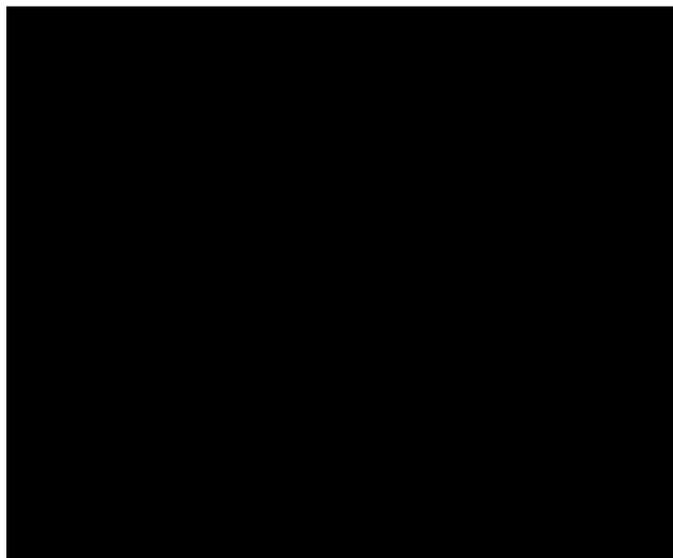


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки (описание в тексте)  
Fig. 1. Roentgenography of organs of a thorax (description in the text)

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки (рис. 2) выявили в обеих плевральных полостях свободную жидкость. Отграниченное скопление жидкости также визуализируется в области междолевой щели правого легкого, базальные отделы легких коллабированы, с обеих сторон отмечаются плевральные наслоения. Воздушность ле-

гочной паренхимы неоднородная за счет наличия участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Отмечается выраженное утолщение междольковых перегородок и внутридолькового интерстиция, сосудистый рисунок усилен, корни легких расширены, средостение структурно, не смещено. Трахея без особенностей, бронхи 1-3 порядка проводимы, лимфатические узлы средостения (паратрахеальные и бифуркационные) увеличены. Сердце расположено обычно, резко увеличено в размерах за счет расширения всех камер, в полости перикарда определяется небольшое количество свободной жидкости.

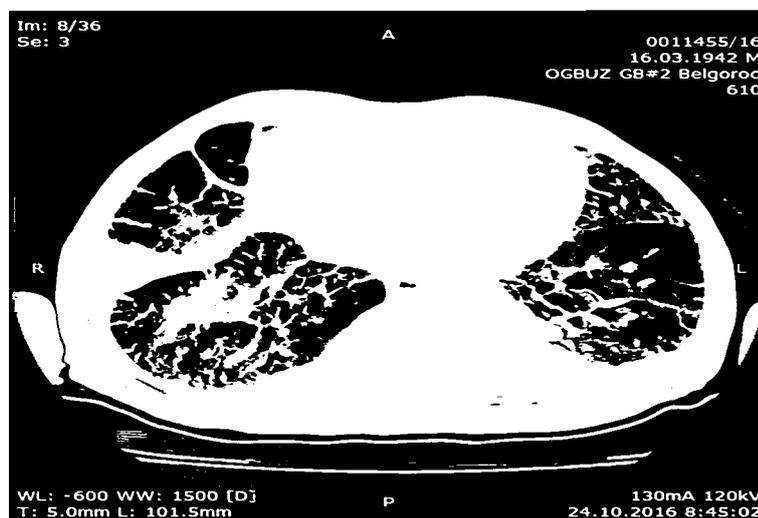


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки (описание в тексте)  
 Fig. 2. Computed tomography of the chest (description in the text)

Фибробронхоскопия выявила признаки катарального воспаления слизистой оболочки бронхов. При исследовании функция внешнего дыхания выявлен рестриктивный тип нарушений. Рентгенография костей свода черепа и костей таза патологических изменений не выявила. Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства дало следующие результаты: печень не увеличена (длина правой доли 12.2 см, левой – 6.4 см), эхоструктура печени диффузно неоднородна, желчный пузырь 11.8×3.1 см, толщина его стенки до 3 мм; поджелудочная железа 2.6-1.8-2.4 см, ее контуры четкие ровные, эхогенность повышена, эхоструктура диффузно неоднородна. Селезенка не увеличена; правая почка 10.9×4.2 см, толщина паренхимы – 15 мм, левая почка 10.1×4.5 см, паренхима толщиной 14 мм, имеются кисты синуса правой почки; небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза.

Стернальная пункция: количество плазматических клеток 4.3%.

Общий анализ крови: эритроциты  $4.12 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 124 г/л, лейкоциты  $4.8 \cdot 10^9/л$ , в том числе гранулоциты 80.8%, лимфоциты 15.4%, моноциты 3.8%; СОЭ 22 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет желтый, рН 4.5, плотность 1.012, белок в моче отсутствует, эпителиальные клетки 1-2 в поле зрения, лейкоциты – 5 в поле зрения, эритроциты отсутствуют.

Биохимические анализы крови: уровень общего белка 50.8 г/л, билирубина 11.1 мкмоль/л, креатинина 59.2 мкмоль/л, мочевины 7.7 ммоль/л, холестерина 5.63 ммоль/л, глюкоза 5.3 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 21.5 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) 17.4 Ед/л, натрий 133.5 ммоль/л, калий 5.03 ммоль/л, витамин В<sub>12</sub> - 848 пг/мл, сывороточное железо 11.0 мкмоль/л, общий кальций сыворотки крови 2.51 ммоль/л. Экспресс-тест на тропонин I отрицательный. Тесты на ВИЧ, RW, HbsAg и AntiHCV отрицательные. Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза и иные кислотоустойчивые микроорганизмы с трехкратно отрицательным результатом.

Для конкретизации варианта поражения легких выполнена диагностическая торакотомия и биопсия легочной ткани. Гистологическое исследование выполнил профессор В.А.

Варшавский на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В ходе вышеуказанного исследования (рис. 3) обнаружены диффузно-очаговые отложения конго-позитивных аморфных масс в межальвеолярных перегородках и периваскулярных зонах. Иммуногистохимическое окрашивание, выполненное с помощью панели антител против четырех основных белков амилоидных фибрилл, показало сильную, диффузную иммунореактивность к легким цепям иммуноглобулинов ( $\lambda$ -тип). Учитывая альвеолярно-септальный (диффузный) характер распределения амилоидных депозитов, совершенно не свойственный локальной форме болезни, констатирована системная природа амилоидоза.

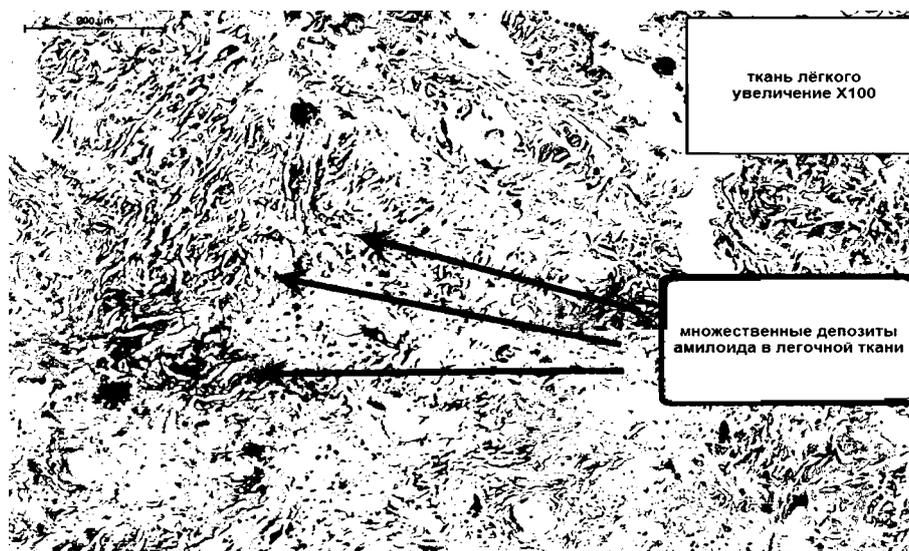


Рис. 3. Гистологическое исследование ткани легкого: депозиты амилоида в стенках кровеносных сосудов и в легочном интерстиции  
 Fig. 3. Histological examination of lung tissue: amyloid deposits in the walls of blood vessels and in the interstices of the lung

Специфическое лечение AL амилоидоза состояло в циклическом пероральном применении мельфолана (0.2 мг/кг веса в сутки) и преднизолона (1.5–2.0 мг/кг в сутки) по 7 дней каждые 5 недель до достижения курсовой дозы 600 мг. Дополнительно проведена терапия сердечной недостаточности на фоне хронического декомпенсированного легочного сердца (инфузия фуросемида 40 мг/сутки N.17, диурвер 5 мг/сутки N.4, верошпирон 100 мг/сутки N.21, эналаприл 2.5 мг/сутки N.21), гепарин 10 тыс. Ед/сутки N.10, кислородная терапия.

Таким образом, нетипичное течение бронхолегочной патологии, наряду с другими редкими нозологиями, требует исключения амилоидной природы поражения легких.

#### Список литературы References

1. Лысенко Л.В., Рамеев В.В. 2014. Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза. Клинические рекомендации. М., 31 с.  
 Lysenko L.V., Rameev V.V. 2014. Diagnostika i lechenie AA- i AL-amiloidoza. Klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of AA - and AL amyloidosis. Clinical guidelines]. М., 31 s. (in Russian)
2. Мухин Н. А. 2009. Нефрология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа: 272-287.  
 Mukhin N. A. 2009. Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Nephrology. National guidelines]. М.: GEOTAR-Media: 272-287. (in Russian)
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В. 2012. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. Спецвыпуск «Актуальные вопросы нефрологии»: 6-15.  
 Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. 2012. Amiloidoz: sovremennye metody diagnostiki i lecheniya. Effektivnaya farmakoterapiya. [Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. Effective pharmacotherapy] Urologiya i Nefrologiya. Spetsvypusk «Aktual'nye voprosy nefrologii»: 6-15. (in Russian).

4. Brown K., Mund D. F., Aberle D. R., Batra P., Young D. A. 1994. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *Radiographics*. 14 (6): 1247-61.
5. Howie A. J., Owen-Casey M. P. 2010. Discrepancies between descriptions and illustrations of colours in Congo red-stained amyloid, and explanation of discrepant colours. *Amyloid*. 17 (3-4): 109-117. DOI: 10.3109/13506129.2010.527448.
6. Muller A. M. S., Geibel A., Neumann H. P. H., Kuhnemund A., Schmitt-Graff A., Bohm J., Engelhardt M. 2006. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. *The Oncologist*. 11 (7): 824-830. DOI: 10.1634/theoncologist.11-7-824.
7. Pinney J. H., Smith C. J., Taube J. B., Lachmann H. J., Venner C. P., Gibbs S. D. J., Dzungu J., Banypersad S.M., Wechalekar A. D., Whelan C. J., Hawkins P. N., Gillmore J. D. 2013. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 161 (4): 525-32.
8. Pitz M. W., Gibson I. W., Johnston J. B. 2006. Isolated pulmonary amyloidosis: Case report and review of the literature. *American Journal of Hematology*. 81(3): 212-213. DOI: 10.1002/ajh.20518
9. Scala R., Maccari U., Madioni Ch. Venezia D., La Magra C. L. 2015. Amyloidosis involving the respiratory system: 5-year's experience of a multi-disciplinary group's activity *Ann Thorac Med*. 10 (3): 212-216.
10. Sipe J. D., Benson M. D., Buxbaum J. N., Ikeda S. I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. 2016. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 23 (4): 209-213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986,
11. Smith R. R., Hutchins G. M., Moore G. W., Humphrey R. L. 1979. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid: correlation with cardiac amyloidosis. *Am. J. Med*. 66(1): 96-104.
12. Urban B. A., Fishman E. K., Goldman S. M. Scott W. W. Jr., Jones B., Humphrey R. L., Hruban R. H. 1993. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics*. 13 (6): 1295-308. DOI: 10.1148/radiographics.13.6.8290725