

© Коллектив авторов, 2017

И.И. Закиров^{1,2}, А.И. Сафина¹, Т.П. Макарова^{2,3}, М.А. Даминова¹

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА – АА-АМИЛОИДОЗ У МАЛЬЧИКА 12 ЛЕТ

¹Казанская государственная медицинская академия, ²Детская республиканская клиническая больница,
³Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, РФ

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, в основе которого лежат мутации гена трансмембранного регулятора МВ. Клинические последствия указанных мутаций представляют собой мультисистемную патологию, характеризующуюся прогрессирующим повреждением легких с развитием дыхательной недостаточности, нарушениями функций поджелудочной железы, поражением печени, почек. Развившийся патологический процесс в почках может не только осложнить течение МВ, но и стать главным прогностически неблагоприятным фактором. В статье описан клинический случай развития довольно редкого осложнения МВ – АА-амилоидоза, который развился у больного мальчика в 12-летнем возрасте. Общая продолжительность течения амилоидоза с момента появления первого эпизода протеинурии до летального исхода составила у больного 3 года 1 месяц. На примере данного клинического случая и других случаев, описанных в литературе, к сожалению, можно наблюдать, что развитие амилоидоза резко ухудшает качество жизни пациентов с МВ и сокращает продолжительность жизни. Необходимы систематический скрининг пациентов с МВ с протеинурией и проведение при первых признаках заболевания морфологического исследования любого пораженного органа для диагностирования АА-амилоидоза на наиболее ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз, амилоидоз, АА-амилоид.

Цит.: И.И. Закиров, А.И. Сафина, Т.П. Макарова, М.А. Даминова. Редкое осложнение муковисцидоза – АА-амилоидоз у мальчика 12 лет. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 219–226.

I.I. Zakirov^{1,2}, A.I. Safina¹, T.P. Makarova^{2,3}, M.A. Daminova¹

A RARE CYSTIC FIBROSIS COMPLICATION – AA-AMYLOIDOSIS IN A 12 YEARS OLD BOY

¹Kazan State Medical Academy; ²Children's Republican Clinical Hospital;
³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease caused by mutation of transmembrane CF regulator gene. Clinical consequences of these mutations are multisystem pathology characterized by progressive lungs lesions with respiratory failure development impaired pancreatic function, liver and kidney disorders. The developed pathological process in the kidneys can not only complicate CF course, but also become the main unfavorable prognostic factor. The article describes a clinical case of rather rare CF complication – AA-amyloidosis that developed in a boy at 12 years of age. The total duration of amyloidosis course from first episode of proteinuria to lethal outcome was 3 years 1 month. On the example of this clinical case and the other cases described in literature, unfortunately, we see that amyloidosis development worsens the quality of life of patients with CF and shortens lifespan. It is necessary to undertake a systematic screening of patients with CF and

Контактная информация:

Ильнур Илгизович Закиров – к.м.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, врач-пульмонолог ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ
Адрес: Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36
Тел.: (917) 874-11-67, E-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru
Статья поступила 16.01.17,
принята к печати 20.03.17.

Contact Information:

Ilnur Ilgizovich Zakirov – Ph.D., associate prof. of Pediatrics and Neonatology Department, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Pulmonologist at Children's Republican Clinical Hospital
Address: Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 36
Tel.: (917) 874-11-67, E-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru
Received on Jan. 16, 2017,
submitted for publication on Mar. 20, 2017.

proteinuria and make morphological study of any affected organ at the first sign of the disease to diagnose AA-amyloidosis in the earliest disease stages.

Keywords: *cystic fibrosis, amyloidosis, AA amyloid.*

Quote: *I.I. Zakirov, A.I. Safina, T.P. Makarova, M.A. Daminova. A rare cystic fibrosis complication – AA-amyloidosis in a 12 years old boy. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 219–226.*

Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное мультиорганное заболевание наследственного характера, имеющее в своей основе поражение экзокринных желез организма и проявляющееся тяжелыми нарушениями функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени и других органов и систем.

Большинство осложнений МВ является следствием хронического прогрессирующего течения заболевания и развивается вследствие как деструктивных процессов в легочной ткани (пневмоторакс и легочное кровотечение), так и длительно текущего системного воспаления (остеопороз, амилоидоз).

Со стороны мочевой системы у больных МВ имеет место преимущественно первичный характер поражения почек, связанный с мутацией гена *МВТР* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), экспрессированного в эпителии почечных канальцев. Но изменения в почках могут быть связаны как с первичными дефектами, вызванными мутациями *МВТР*, так и с наличием хронической бактериальной инфекции и проведением специфической антибактериальной терапии, зачастую обладающей нефротоксическим эффектом [1].

В связи с увеличением продолжительности жизни больных МВ очевидно, что у таких больных будет увеличиваться и частота таких осложнений со стороны почек, как гломерулонефрит и амилоидоз. Проблемы диагностики и лечения изменений со стороны почек будут приобретать все большее клиническое значение, так как развившийся патологический процесс в почках может не только осложнить течение МВ, но и стать главным прогностически неблагоприятным фактором [2, 3].

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида – амилоида. Распространенность амилоидоза составляет 1:50 000. Вторичный амилоидоз составляет 60–90% всех амилоидозов, причем 30% из них развивается на фоне хронической инфекции.

Классификация ВОЗ (1993) построена на специфичности основного фибриллярного белка амилоида: вначале приводится тип амилоида, затем указываются известный белок-предшественник и клинические формы амилоидоза (табл. 1).

В клинической практике наибольшее значение имеют АА- и АL-типы системного амилоидоза, которые сопровождаются вовлечением в патологический процесс многих органов, однако чаще манифестируют симптомами моноорганного поражения. Поражение почек – ведущий клинический признак АА- и АL-амилоидоза.

При АА-амилоидозе почки вовлечены в патологический процесс практически у всех больных.

Клинически классический редко встречающийся системный амилоидоз проявляет себя последовательным поражением органов, что создает полиморфную клиническую картину: чаще всего выявляются нефротический синдром и признаки хронической сердечной недостаточности, увеличение печени, селезенки, лимфоузлов, макроглоссия, поражение кожи и желудочно-кишечного тракта [4, 5].

Заболеваемость амилоидозом при МВ неизвестна. Первый случай амилоидоза, осложняющего МВ, был зарегистрирован в 1967 г. По данным проведенных исследований, средний временной промежуток от диагностики МВ (возраст больных от рождения до 22 лет) до развития амилоидоза составил 7,5 лет. Было высказано предположение, что неадекватное лечение легочных заболеваний в детском возрасте может predispose к развитию амилоидоза [6–8].

Это подчеркивает преимущество скрининга новорожденных, так как он может на ранних сроках выявить заболевание и снизить риск развития амилоидоза. Интересно также сообщение, в котором сообщалось, что амилоидоз чаще возникает у пациентов мужского пола (15 из 22 больных, 68%), что в свою очередь отражает большую продолжительность жизни пациентов в данной когорте [9].

До сих пор предлагается ряд гипотез, объясняющих появление амилоидоза у больных МВ. Это, как и было уже сказано, неадекватное лечение МВ в детском возрасте, вызывающее усиление легочного и системного воспаления, также было высказано предположение, что отложение амилоида связано с повышением уровня SAA у пациентов с МВ с колонизацией синегнойной палочки и что концентрация SAA зависит от воздействия на нее антибактериального препарата – снижается при лечении и увеличивается после его отмены [10].

Клинические проявления амилоидоза зависят от преимущественной локализации амилоидных отложений и степени нарушения функции пораженного органа. Диагноз амилоидоза ставится чаще в развернутой стадии, когда значительно увеличены печень, селезенка, лимфатические узлы, выявляются нефротический синдром и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8].

Несколько исследований определили, что специфическую группу риска по развитию амилоидоза составляют больные старше 15 лет, которые должны быть обследованы на предмет амилоидоза при появлении протеинурии или снижении гломерулярной фильтрации [11, 12].

Выделяют следующие клинические стадии амилоидоза почек: доклиническая или латентная (бессимптомная), протеинурическая (альбуминурическая), нефротическая (отечная, отечно-гипотоническая), уремическая (азотемическая, терминальная,

Классификация амилоидоза: типы амилоида и соответствующие формы

Белок амилоид	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в т.ч. периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ , κ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмноклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β 2M	β_2 -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoA I	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом
APrP Scr	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом

хроническая почечная недостаточность – ХПН). Только у 20% больных AA-амилоидозом ХПН развивается без предшествующего нефротического синдрома [5, 13–15].

При доклинической или латентной (бессимптомной) стадии амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок развиваются отек и очаги склероза. Стадия длится 3–5 лет и более. В этот период при реактивном амилоидозе преобладают клинические проявления основного заболевания [2, 15].

Клиническая симптоматика протеинурической стадии вторичного амилоидоза малоспецифична и больше зависит от основного заболевания, а также от наличия отложения амилоида в других органах. Амилоид появляется прежде всего в мезангии, в петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены и плотны, матово-серо-розового цвета. Величина протеинурии, как правило, не коррелирует с выраженностью амилоидных отложений в почках (при преимущественно сосудистом поражении протеинурия может быть минимальной) и зависит от степени деструкции подоцитов. Длительность этой стадии от 10 до 13 лет [2, 15].

Нефротическая (отечная, отечно-гипотоническая) стадия клинически проявляется классическим нефротическим синдромом со всеми его признаками: с развитием массивной протеинурии (с потерей белка с мочой более 3–5 г/сут), гипопротейемии с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, липидурии с отеками до степени анасарки. В мочевом осадке находят гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры. Возможны микро- и макрогематурия, лейкоцитурия без признаков пиело-

нефрита. Морфологически – амилоидно-липидный нефроз – амилоид во всех отделах нефрона. Имеются склероз и амилоидоз мозгового слоя, но корковый слой без выраженных склеротических изменений. Продолжительность стадии составляет до 6 лет [2, 15].

Уремическая (азотемическая) стадия амилоидоза почек характеризуется развитием ХПН в результате сморщивания клубочков (амилоидно-сморщенная почка – уменьшенная в размерах, плотная, с рубцами почка). ХПН мало отличается от таковой при других заболеваниях почек. Смерть больного наступает вследствие азотемической уремии или других осложнений (гнойно-септический процесс, пневмония, гнойный перитонит, тромбоз почечных вен, рожистое воспаление, абсцесс легкого и др.) [2, 15].

Амилоидоз почек у большинства больных диагностируют только на стадии нефротического синдрома, у 33% – на стадии ХПН. В редких случаях амилоидная нефропатия может проявляться остросморщивающим синдромом и макрогематурией. Описаны также синдром Фанкони и тромбоз почечных вен [2].

Согласно современным представлениям, целью терапии любого типа амилоидоза является уменьшение количества (или, если возможно, удаление) белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болезни, что достигается лечением хронического воспаления [16, 17]. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях, что в настоящее время можно оценить, применяя радиоизотопную скинтиграфию с сывороточным Р-компонентом амилоида. Кроме основных терапевтических режимов, лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности застойной недостаточности кровообращения, аритмии, отечного синдрома,

коррекцию артериальной гипер- и гипотонии [15]. При развившемся амилоидозе рекомендуется длительный, возможно пожизненный, прием колхицина в дозе 1,8–2 мг/сут, который приводит к ремиссии, выражающейся в ликвидации нефротического синдрома, уменьшении или исчезновении протеинурии у больных с нормальной функцией почек. При наличии ХПН начальную дозу лекарственных средств уменьшают в зависимости от величины клубочковой фильтрации, хотя в случае снижения концентрации креатинина в крови возможно повышение дозы до стандартной. Кроме колхицина, при АА-амилоидозе применяют диметилсульфоксид, вызывающий резорбцию амилоидных отложений.

Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, степени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания. Прогноз при АА-амилоидозе зависит, главным образом, от характера предрасполагающего заболевания и возможности его контроля. Средняя продолжительность жизни больных с этим типом амилоидоза от момента верификации диагноза составляет 30–60 мес. Основной причиной смерти больных АА-типом амилоидоза служит почечная недостаточность. Поэтому проведение гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа позволяет улучшить прогноз этих пациентов [18]. Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от типа амилоидоза, сопоставима с выживаемостью больных другими системными заболеваниями [19, 20]. Трансплантация почки одинаково эффективна при обоих типах системного амилоидоза. Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и желудочно-кишечного тракта. 5-летняя выживаемость больных и трансплантата составляет 65 и 62% соответственно и сопоставима с таковыми показателями других групп больных с ХПН [15].

Представляемый нами клинический случай демонстрирует одно из редких осложнений МВ в детском возрасте – АА-амилоидоз, общая продолжительность течения которого с момента появления первого эпизода протеинурии до летального исхода составила у данного больного 3 года 1 месяц.

Клинический случай

Мальчик А., 15 лет (2015 г.) находился под наблюдением в ДРКБ МЗ РТ г. Казани (главный врач – Р.Ф. Шавалиев) с клиническим диагнозом: Муковисцидоз легочно-кишечная форма тяжелое течение. Распространенные бронхоэктазы в легких. Хронический гнойный гайморит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хроническое носительство *Staphylococcus aureus* (MRSA+), *Achromobacter xylosoxydans*. Вторичный системный амилоидоз с развитием нефротического синдрома, ХПН, амилоидного поражения желудочно-кишечного тракта. Халазия кардии. Эрозивный эзофагит. Вторичный иммунодефицит. Анемия тяжелой степени смешанной этиологии. Субклинический гипотиреоз. Задержка физического развития.

Генетический диагноз: компаунд гетерозигота F508del и неизвестной мутации.

Ребенку все лечебно-диагностические мероприятия проводились с письменного согласия родителей.

Лечение проводилось согласно Стандарту оказания медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе).

Анамнез жизни. Ребенок родился от I беременности, которая протекала на фоне анемии у матери во II и III триместрах. Роды на сроке гестации 37–38 недель. Закричал сразу. Масса тела при рождении 2600 г, рост 50 см. Грудное вскармливание до 3 месяцев.

Анамнез заболевания. С момента рождения у ребенка обильное срыгивание после каждого приема пищи и жидкий стул. Респираторный синдром дебютировал в возрасте 1,5 месяцев с развитием бронхообструктивного синдрома, ателектаза верхней доли справа.

На первом году жизни соматический статус ребенка оставался крайне тяжелым за счет симптомов поражения бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Респираторный синдром характеризовался некупируемым бронхообструктивным синдромом (на фоне применения бронхолитиков и муколитиков) с болезненным малопродуктивным кашлем, рецидивирующей пневмонией, не разрешающимся ателектазом верхней доли правого легкого. Упорный диспепсический синдром в виде срыгивания, рвоты и полифекалии с синдромом мальабсорбции, электролитными расстройствами. Дефицит веса на момент постановки диагноза в возрасте 6 месяцев составил 48%. Диагноз МВ был выставлен на основании вышеописанных клинических данных, трехкратных положительных потовых тестов (116–110–116 ммоль/л) и генетического обследования (мутация F508del в гене *CFTR* в гетерозиготном состоянии). Индивидуальная схема лечения базировалась на стандартных схемах, доступных в 2000 г.: повторные курсы парентеральных антибиотиков, препарата панкреатической липазы (Креон), муколитические препараты (амброксол, ацетилцестеин), лечебное питание, гепатопротекторы. Учитывая некупируемый бронхообструктивный синдром и не разрешающийся ателектаз легкого, был назначен альтернирующий курс парентерального преднизолона 5 мг/кг/сут 2 раза в неделю, который ребенок получал в течение 3 месяцев.

К концу первого года жизни сформировались признаки хронической гипоксии, ребенок отставал в физическом развитии – вес ребенка 6900 г, рост 68 см (гипотрофия, гипосомия).

Преддошкольный и дошкольный периоды характеризовались повторными обострениями бронхолегочного процесса 3–4 раза в год, периодически возникали одышка и приступы пароксизмального кашля, особенно в сырую погоду. Сохранялся неустойчивый стул 3–4 раза за сутки. Дополнительные методы обследования позволили уточнить характер поражения бронхолегочной системы – гипоплазия верхней доли правого легкого, развитие распространенных бронхоэктазов, легочной гипертензии. К особенностям течения заболевания в данном возрастном периоде можно отнести:

- 1) поливалентная лекарственная аллергия (внутривенный иммуноглобулин, карбенициллин, ацетилцестеин) в виде развития бронхоспазма;
- 2) хроническая стафилококковая (MRSA) инфекция.

В возрасте 6 лет ребенок был госпитализирован в Федеральный медицинский центр (РДКБ,

г. Москва), где был выставлен сопутствующий диагноз: Бронхиальная астма среднетяжелое персистирующее течение.

Назначенная базисная терапия (ингаляционный глюкокортикостероид (ГКС) + β_2 -агонист пролонгированного действия) оказалась малоэффективной, сохранялась потребность регулярного использования β_2 -агонистов короткого действия. В возрасте 7 лет ребенку назначен альтернирующий курс перорального преднизолона из расчета 0,5 мг/кг/сут, который он получал в течение 3 лет.

Первый эпизод протеинурии у ребенка отмечен в возрасте 12 лет 3 месяцев. При анализе истории болезни ребенка течение амилоидоза условно было распределено на три периода:

- 1) протеинурическая стадия – продолжительность 17 месяцев;
- 2) нефротическая стадия – 14 месяцев;
- 3) азотемическая (уремическая) стадия – 6 месяцев.

В протеинурической стадии в клинической картине заболевания преобладал хронический респираторный синдром (рис. 1) с постоянным отхождением гнойной мокроты, периодической одышкой, обострением бронхолегочного процесса 4–5 раз в году, отставанием ребенка в физическом развитии: вес 30 кг (P3 – P10) – очень низкий вес), рост 139 см (P10 – P25) – низкий рост), жидкий стул без стеатореи 1–2 раза в день. По данным дополнительных методов обследования:

- 1) РКТ (рентгеновская компьютерная томография) грудной полости – мешотчатые бронхоэктазы в легких;
- 2) ФВД (функция внешнего дыхания – спирометрия) – значительное снижение вентиляционной способности легких, утрата эластических свойств, проба с бронхолитиком отрицательная;
- 3) ФГДС (фиброгастродуоденоскопия) – гипотония кардии, рефлюкс-эзофагит, поверхностный бульбит.

Суточная протеинурия колебалась от 2 до 3,08 г/л ($2,54 \pm 0,52$ г/л), уровень общего белка не снижался ниже 30 г/л (рис. 2 и 3). Функциональные показатели почек (креатинин и мочевины в крови, клубочковая фильтрация) оставались в пределах нормативных показателей.

Учитывая впервые возникший мочевого синдром через 5 месяцев от начала протеинурии, для проведения дифференциального диагноза между амилоидозом и тубулоинтерстициальным нефритом была пред-

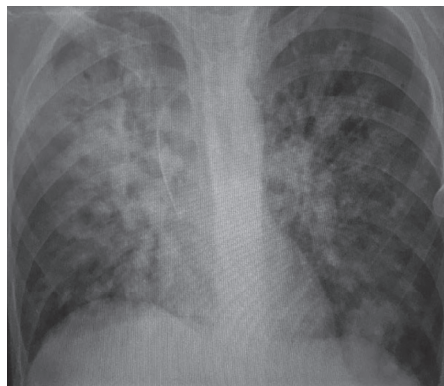


Рис. 1. Рентгенография органов грудной полости в возрасте 13 лет.

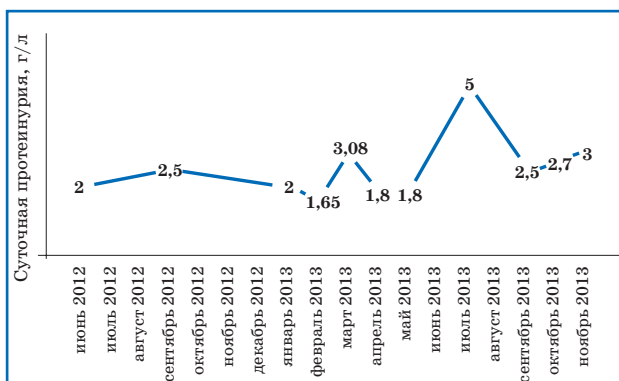


Рис. 2. Суточная протеинурия в течение протеинурической стадии заболевания.

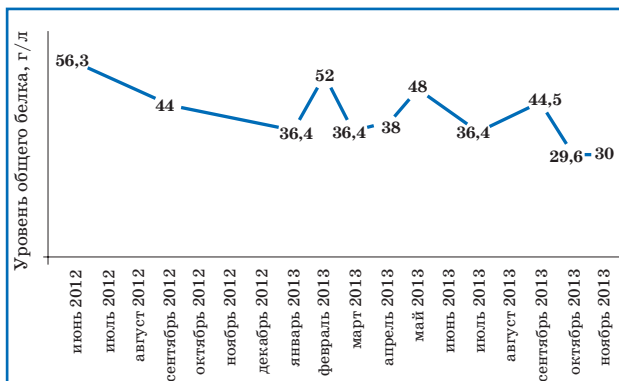


Рис. 3. Уровень общего белка в сыворотке крови в течение протеинурической стадии заболевания.

ложена биопсия почек, однако родители отказались от данной процедуры, учитывая тяжелый соматический статус ребенка.

Индивидуальная схема лечения пациента на данном этапе включала повторные курсы антибактериальных препаратов (ванкомицин или линезолид с учетом высева MRSA в мокроте), муколитические препараты (дорназа альфа, ацетилцистеин), заместительная терапия препаратом панкреатина, кинезитерапия. Невозможность верификации причин протеинурии на данном этапе не позволила подобрать специфическую терапию, был назначен дипиридамол и витамины группы А и Е.

Нефротическая стадия заболевания дебютировала в возрасте 13 лет 6 месяцев с появлением отеков. Через 3 дня ребенок был госпитализирован в стационар. При первичном обследовании отеки на лице и нижних конечностях, вес ребенка 33 кг (прибавка веса более 3 кг), АД 100/70 мм рт. ст., суточный диурез 700 мл. Свободная жидкость в плевральной сумке, перикарде и в брюшной полости. В анализах крови выраженная гипопропротеинемия, гиперхолестеринемия, нарушения коагуляции по внутреннему пути (табл. 2).

Лечебная тактика была расширена за счет подключения препаратов симптоматического и патогенетического воздействия: регулярные инфузии внутривенного альбумина 20%, прием петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибитора АПФ, периодические инфузии внутривенных иммуноглобулинов.

В течение первого месяца с момента появления отеков состоялся врачебный консилиум для решения вопроса о проведении биопсии почек, однако учитывая отказ родителей и тяжелый соматический статус пациента, от данного исследования решено было отказаться. В качестве альтернативного инвазивно-

Таблица 2

Лабораторные данные при первичном обследовании в нефротической стадии заболевания

Данные обследования	Показатели
Лейкоциты	16 · 10 ⁹ /л
СОЭ	64 мм/ч
Общий белок в крови	23,9 г/л
Холестерин крови	9,27 ммоль/л
Цистатин С	0,69 мг/л
Креатинин крови	15 мкмоль/л
Мочевина крови	1,97 ммоль/л
Суточная протеинурия	2,6 г/л или 69,3 мг/кг/сут
АЧТВ	45,7 с

го метода обследования проведена биопсия толстого кишечника. В исследованных фрагментах слизистой оболочки толстой кишки в стенках сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя определялись отложения гомогенного материала, которые положительно окрашивались красным конго с зеленым свечением при поляризованном свете. При иммуногистохимическом исследовании в отложениях определялся АА-протеин. Полученное заключение гистологического материала позволило выставить ребенку диагноз: Вторичный амилоидоз.

Для решения вопроса дальнейшей терапевтической тактики состоялся телемедицинский консилиум со специалистами РДКБ (г. Москва). Коллективным решением дополнительно к терапии был подключен препарат колхицин в дозе 0,5 мг один раз в сутки.

Нефротическая стадия продолжалась в течение 14 месяцев. Назначение колхицина и последующее увеличение дозы препарата не привели к положительным результатам (рис. 4).

Наряду с непрерывной активностью бронхолегочного процесса у ребенка прогрессировали:

- 1) симптомы амилоидоза кожи – лихенизация, узелки желтого цвета на верхних и нижних конечностях;
- 2) симптомы поражения нервной системы – ощущение жжения, покалывания, «мурашек» в конечностях, нарушение чувствительности, постоянные головные боли и головокружение;
- 3) вторичный иммунодефицит на фоне неселективной протеинурии с потерей IgG (рис. 5);
- 4) нарушения в системе гемостаза в виде повышенной кровоточивости (рис. 6);
- 5) на 7-м месяце течения нефротического синдрома дебютировали симптомы амилоидного поражения желудочно-кишечного тракта в виде нарушения глотания твердой пищи, повторных водянистых рвот и жидкого стула. По данным ФГДС и рентгенконтрастного обследования: халазия кардии, эзофагит, эрозивный гастродуоденит (рис. 7).

Постепенное увеличение азотистых шлаков в возрасте 14 лет 9 месяцев ознаменовало наступление терминальной стадии течения заболевания. Данные обследования больного в стадии азотемии представлены в табл. 3. Лечебная тактика сохранялась в том

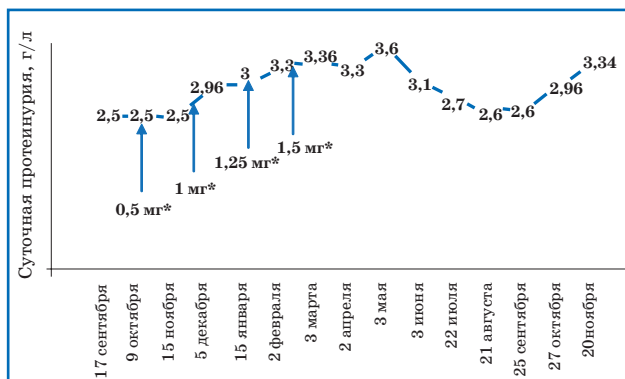


Рис. 4. Суточная протеинурия в нефротической стадии заболевания.

*Увеличение дозы колхицина.

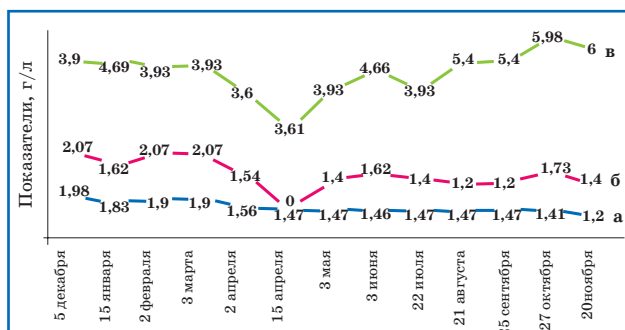


Рис. 5. Показатели IgA, IgG, IgM в нефротическом периоде заболевания.

а – IgA, б – IgG, в – IgM.

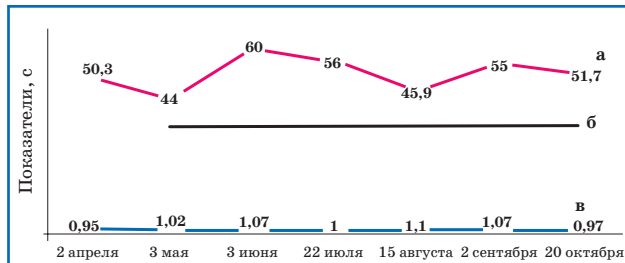


Рис. 6. Показатели АЧТВ и МНО в нефротическом периоде заболевания.

а – АЧТВ, б – норма АЧТВ, в – МНО.



Рис. 7. Рентгеноконтрастное обследование: халазия кардии.

же объеме с коррекцией клиренса лекарственных препаратов.

В клинической картине – нарастающая полиорганная недостаточность: прогрессирующая почечная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность,

Таблица 3

Лабораторные данные при первичном обследовании в азотемической стадии заболевания

Данные обследования	Показатели
Лейкоциты	18,4 · 10 ⁹ /л
СОЭ	79 мм/ч
Общий белок в крови	30,9 г/л
КФ/СКФ по Шварцу	29,1 мл/мин/44,98 мл/мин/1,73 м ²
Цистатин С	2,26 мг/л
Креатинин крови	178 мкмоль/л
Мочевина крови	8 ммоль/л
Натрий (Na ⁺)	126 ммоль/л
ВЕ	8,7 ммоль/л
Калий	2,99 ммоль/л

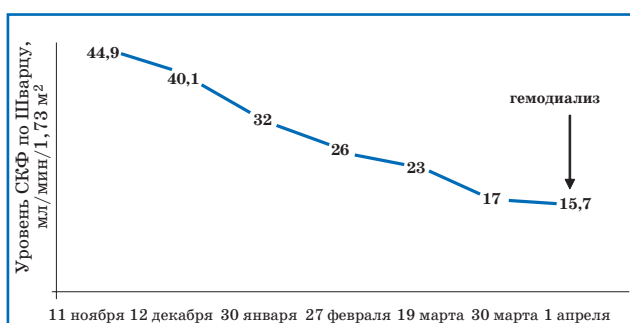


Рис. 8. Уровень СКФ по Шварцу в азотемической стадии заболевания.



Рис. 9. Уровень креатинина крови в азотемической стадии заболевания.

резистентные отеки до анасарки, задержка мочи, не купируемая рвота, геморрагический синдром, анемия, нарушения кислотно-основного состояния и

электролитного баланса крови. Нарастали неврологическая симптоматика в виде болевого синдрома во всем теле, эмоциональный негативизм, сменяющийся апатией и развитием сопора.

За 6 месяцев наблюдения снизился уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нарастал уровень креатинина и мочевины крови (рис. 8 и 9), что потребовало перевода ребенка на гемодиализ.

Смерть ребенка наступила от прогрессирующей полиорганной недостаточности на 23-й день от начала гемодиализа. Посмертный клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма (легочно-кишечная), тяжелое течение. АА-Амилоидоз почек, хроническая болезнь почек V, ХПН. Амилоидоз желудочно-кишечного тракта, халазия кардии, эрозивный эзофагит. Амилоидоз кожи и нервной системы. Распространенные бронхоэктазы в легких. Хронический гнойный гайморит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Вторичный иммунодефицит. Анемия тяжелой степени смешанной этиологии. Задержка физического развития. Синдром полиорганной недостаточности.

Патологоанатомическое исследование умершего не проводилось, учитывая желание родителей и прижизненно установленное хроническое заболевание.

Заключение

Амилоидоз является очень редким осложнением МВ. На примере данного клинического случая и других случаев, описанных в литературе, к сожалению, окончательная постановка диагноза была возможна только в нефротической стадии заболевания. Это сделало невозможным остановить отложения иммуноглобулинов легкой цепи и таким образом организму растворить и вывести излишек амилоида с дальнейшим предотвращением его отложения в клетках. Поэтому необходимо рекомендовать систематический скрининг пациентов с МВ с протеинурией и проведение при первых признаках заболевания морфологического исследования любого пораженного органа для диагностирования АА-амилоидоза на более ранней стадии. Это улучшит качество жизни и положительно скажется на длительности жизни больных.

Источник финансирования: авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Литература

1. Stephens SE, Rigden SP. Cystic fibrosis and renal disease. Paediatr. Respir. Rev. 2002; 3 (2): 135–138.
2. Stankovic Stojanovic K, Hubert D, Leroy S, Dominique S, Grenet D, Colombat M, Clement A, Fayon M, Grateau G. Cystic fibrosis and AA amyloidosis: a survey in the French cystic fibrosis network. Amyloid. 2014; 21 (4): 231–237.
3. Кондратенко О.В. Оценка состояния функции почек у пациентов с муковисцидозом в Самарской области. Урология. Нефрология. 2007; 9 (37): 79–82.
4. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2361–2371.
5. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист. 2006; 4: 35–41.
6. Melzi ML, Costantini D, Giani M, Appiani AC, Giunta AM. Severe nephropathy in three adolescents with cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 1991; 66: 1444–1447.
7. Canciani M, Pederzini F, Mastella G, Boccatto P. Systemic amyloidosis in cystic fibrosis. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 613–614.
8. Vilaseca J, Cuevas J, Fresno M, Tor J, Guardia J, Barcardi R. Systemic amyloidosis in cystic fibrosis. Am. J. Dis. Child. 1981; 135: 667.
9. Samuels MH, Thompson N, Leichty D, Ridgway EC.

Amyloid goiter in cystic fibrosis. *Thyroid*. 1995; 5 (3): 213–215.

10. *Marhaug G, Permin H, Husby G*. Amyloid-related serum protein (SAA) as an indicator of lung infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr. Scand*. 1983; 72: 861–866.

11. *Vilaseca J, Cuevas J, Fresno M, Tor J, Guardia J, Barcardi R*. Systemic amyloidosis in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child*. 1981; 135: 667.

12. *Stephens SE, Rigden SP*. Cystic fibrosis and renal disease. *Paediatr. Respir. Rev*. 2002; 3 (2): 135–138.

13. *Серов В.В., Шамов И.А.* Амилоидоз. М.: Медицина, 1997: 291.

14. *Gertz MA, Kyle RA*. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70 (4): 246–256.

15. *Рамеев В.В., Козловская Л.В.* Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармако-терапия. 2012; 44: 6–15.

16. *Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN*. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001; 358 (9275): 24–29.

17. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А., Серова А.Г., Козарко И.Н., Козарко Б.С., Любимова Н.В.* Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинге течения системного амилоидоза. *Клиническая нефрология*. 2009; 2: 55–62.

18. *Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ*. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr. Pulmol*. 2005; 39 (1): 15–20.

19. *Cheung A, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G*. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17 (2): 546–555.

20. *Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y*. Serum beta-2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24: 571–577.

РЕФЕРАТЫ

НАЗОГАСТРАЛЬНАЯ ГИДРАТАЦИЯ МЛАДЕНЦЕВ В ВОЗРАСТЕ ДО 2 МЕСЯЦЕВ С БРОНХИОЛИТОМ

Задача исследования – определить, можно ли применять назогастральную гидратацию у детей младше 2 месяцев с бронхолитом и охарактеризовать профиль побочных явлений данного метода по сравнению с внутривенной гидратацией. Проведено описательное ретроспективное когортное исследование детей с бронхолитом в возрасте до 2 месяцев, которым была назначена гидратация в 3 медицинских центрах. Изучены типы гидратации (назогастральный или внутривенный), побочные эффекты, пребывание в отделении интенсивной терапии и необходимость респираторной поддержки. Из 491 младенца в возрасте до 2 месяцев, госпитализированных с бронхолитом, 211 (43%) была проведена гидратация: 146 (69%) – назогастральная и 65 (31%) внутривенная. Побочные эффекты были выявлены в 27,4% (назогастральная гидратация) и 23,1% (внутривенная гидратация) случаев, разница в 4,3%; 95% ДИ (от –8,2 до 16,9), $p=0,51$. Большая часть побочных эффектов пришлась на десатурацию (21,9% при назогастральной гидратации против 21,5% при внутривенной, разница 0,4% (от –11,7 до

12,4) $p=0,95$). Легочных аспираций не было ни в одной группе. Количество случаев апноэ и брадикардии было одинаковым в обеих группах. Внутривенная гидратация чаще была связана с поступлением в отделение интенсивной терапии (38,5% при внутривенной гидратации против 19,9% при назогастральной, разница 18,6% (5,1–32,1), $p=0,004$); и респираторной поддержкой (27,7% при внутривенной гидратации против 15,1% при назогастральной, разница 12,6 (0,3–23), $p=0,03$). Меньшее число младенцев были переведены с назогастральной гидратации на внутривенную, чем наоборот (12,3% против 47,7%, разница –35,4% (от –49 до –22), $p<0,001$). Исследование показало, что назогастральная гидратация может использоваться у большинства младенцев, госпитализированных с бронхолитом. Назогастральная гидратация и внутривенная гидратация дают одинаковый уровень осложнений.

EdOakley, Sonny Bata, Sharmila Rengasamy, David Krieser, John Cheek, Kim Jachno, Franz E. Babl. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 178: 241–245.