

**МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ. ХИМИЯ**

**МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ. ХИМИЯ**

**MEDICAL SCIENCE. CHEMISTRY**

*Тобокалова С.Т., Заирова Г.М., Ногойбаева К.А.*

**ТУКУМ КУУЧУ БООР ЖАНА БӨЙРӨКТҮН АМИЛОИДОЗУНУН  
(МАКЛ-УЭЛСТИН СИНДРОМУ) ОКУЯСЫ**

*Тобокалова С.Т., Заирова Г.М., Ногойбаева К.А.*

**СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО АМИЛОИДОЗА ПЕЧЕНИ И  
ПОЧЕК – СИНДРОМ МАКЛА-УЭЛСА**

*S.T. Tobokalova, G.M. Zairova, K.A. Nogoibaeva*

**ACASE OF HEREDITARY AMYLOIDOSIS OF THE LIVER AND  
KIDNEYS - MUCKLE-WELLS SYNDROME**

УДК: 616.36-003.821:616.61-003.821]:612.6.051

*Бул макалада диагностикасы кыйын, сейрек кездешүүчү, өзгөчө фибриллярдык белоктордун катышуусунун, иммунологиялык реакциялардын жана генетикалык бузулуулардын негизинде келип чыккан оорунун клиникалык окуясы жазылган.*

**Негизги сөздөр:** тукум куучу амилоидоз, үй-бүлөлүк Макл-Уэлстин амилоиддик нефропатиясы.

*Описан клинический случай редкого и труднодиагностируемого заболевания, вызванного расстройством обмена особого вида фибриллярных белков, обусловленного иммунологическими реакциями и генетическими нарушениями.*

**Ключевые слова:** наследственный амилоидоз, семейная амилоидная нефропатия Макла-Уэлса.

*A clinical case of a rare and difficult-to-diagnose disease related to disordered metabolism of particular types of fibrous proteins, immunologic reactions, and genetic disorders is described.*

**Key words:** hereditary amyloidosis, Muckle-Wells familial amyloid nephropathy.

Хронические вирусные гепатиты и цирроз часто приходится дифференцировать со многими поражениями печени, протекающими с желтухой и гепатомегалией.

Амилоидоз характеризуется инфильтрацией органов восковидной субстанцией, при окрашивании напоминающей крахмал. Заболевание вызвано расстройством обмена особого вида фибриллярных белков, иммунологическими реакциями и генетическими нарушениями [1.4].

Значение генетических факторов в развитии амилоидоза подтверждается своеобразием географического распространения, и включают в себя АТТР – АМИЛОИДОЗ, к которому относят семейную амилоидную полинейропатию, кардиопатический амилоидоз с аутосомно-доминантным типом наследования; АА-амилоидоз при периодической болезни (средиземно-морская лихорадка) и

семейную амилоидную нефропатию Макла – Уэлса, которая, преимущественно встречается у этнических евреев и армян.

Причиной семейной амилоидной нейропатии является дефект гена, отвечающего за синтез транскретина, который главным образом происходит в печени.

Изолированный амилоидоз печени – редкое явление. Обычно – происходит одновременное отложение амилоида в печени, почках, селезёнке, кишечнике. По частоте поражения печень занимает 3-е место после почек и сердца. Наиболее часто встречается вторичный амилоидоз, развивающийся на фоне туберкулёза, ревматоидного артрита и др. Описаны также первичные (идиопатические) и наследственные формы заболевания. Общим для всех видов амилоидоза является внеклеточное отложение труднорастворимых фибриллярных белков с характерными тинкториальными свойствами.

Системный вариант амилоидоза – гепатоспленомегалия встречается в 32-100% случаев. При пальпации печень плотная, малоблезненная, значительное увеличение её размеров - на поздних стадиях болезни. Однако печёночно-клеточная недостаточность развивается редко. Описан дебют этой формы амилоидоза с возникновением холестатической желтухи, за счёт интенсивного отложения амилоида, нарушающего отток желчи в каналы и мелкие желчные протоки. Прогноз при холестазе крайне неблагоприятен. Патогномоничным является поражение языка в виде макроглоссии. Возможно развитие нефротического синдрома или прогрессирующей почечной недостаточности [4].

**Диагностика:** у 85-90% больных в сыворотке крови или моче выявляют моноклональный белок. Остальные 10-15%- это больные с несекреторным амилоидозом. При УЗИ-могут выявляться множественные дефекты накопления, напоминающие метастазы или гомогенное уплотнение ткани печени.

Отсутствие цирротических узлов. Единственным методом прижизненного морфологического подтверждения диагноза остаётся биопсия (дёсна, прямая кишка, кожа, печень).

В лечении разными авторами [2, 3, 4] предлагаются алкилирующие цитостатики, мелфолан и др., а также преднизолон или дексаметазон. В литературе имеются данные об успешном применении дексаметазона в сочетании с препаратами интерферона-альфа. Имеются сведения о применении колхицина, делагила, метионина, диклофенака, а также рекомендация употреблять в пищу сырую печень. Трансплантация печени – единственный эффективный метод лечения.

Прогноз зависит от степени вовлечения жизненно важных органов. Продолжительность жизни с момента выявления болезни не превышает 13-24 мес.

**Клинический случай.** С.Сергей, 1961 г.р. направлен Областной больницей г. Тараз (Казахстан) на консультацию в гепатологический центр «ЦАДМИР» (г. Бишкек) с диагнозом: Цирроз печени класс В по Чайлд Пью в исходе хронического неverifiedированного гепатита (токсического гепатита?), портальная гипертензия, асцит.

Больной находился на лечении в гепатологическом центре «ЦАДМИР» с 08.06 по 12.06.15, где диагностирован *Наследственный системный амилоидоз печени и почек – синдром Макла - Уэлса, на фоне токсического поражения данных органов.*

Осложнения: *гепато-ренальный синдром, холестатическая желтуха, ХПН II-IIIст*

Больным себя считает с июня 2014 г, когда появились слабость, снижение аппетита, сухость во рту, вздутие живота, примесь крови в сперме. С диагнозом хронический простатит лечился у уролога. Желтушность склер и кожи появилась в феврале 2015 г. С нарастанием желтухи присоединились бессонница и зуд кожи. Небольшой асцит в малом тазу установлен только в середине мая 2015 года. За 4 месяца болезни похудел на 20 кг. Ранее гепатитом не болел.

Проживает в г. Тараз, после неэффективного лечения гепато-протекторами, желчегонными (урсосан, гептрал) и дезинтоксикационными препаратами был направлен в инфекционную больницу г. Астаны, где прошел полное обследование. Маркеры вирусных гепатитов В, С и D не обнаружены. Результаты обследования на цитомегаловирусную, герпетическую инфекции, иерсиниоз, лямблиоз, амёбиаз, токсоплазмоз, лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, бруцеллёз и др. были отрицательные.

Общий анализ крови: гемоглобин - 140 г/л, эритроциты -  $4,5 \times 10^{12}$  /л ; тромбоциты - 596000. Лейкоциты -  $31,8 \times 10^9$ /л; эозинофилы - 3%; п/я - 6%; с/я - 73%; лимф. - 14%; моноциты - 4%.

Общий билирубин - 497 мг прямой - 331; не-прямой -166 мкмоль/л. АСТ - 1762; АЛТ - 1915 ЕД; глюкоза крови - 3,7, диастаза - 58 ммоль/л, тимоловая проба - 6 ед., щелочная фосфатаза -184 ммоль/л.,

общий холестерин - 9,9 ммоль/л. Анализы на аутоиммунный гепатит и тиреоидит – отрицательные.

Общее состояние больного при поступлении было тяжёлое, сознание ясное, несколько заторможен, на вопросы отвечает правильно, но с опозданием. Снижение внимания, мелкокаразмашитный тремор, ориентация в окружающей среде сохранена. Жалуется на бессонницу, которую связывает с мучительным зудом кожи. Пониженного питания, но не истощён. Склеры, слизистые оболочки ротовой полости и кожные покровы резко желтушны, с зеленовато-коричневым оттенком. Кожа сухая со следами «расчёсов». На коже расширенной венозной сети, «печёночных» ладоней, телеангиэктазий и других высыпаний не обнаружено. Со стороны лёгких и сердца – без особенностей, А/Д 90/60 мм.рт.ст. Пульс слабого наполнения, 82 в 1 мин. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Язык утолщен, густо обложен желтым налётом и исчерчен глубокими бороздами. Отмечается обильное слюноотечение. Живот значительно увеличен в объёме, из-за резко увеличенной печени иселезёнки. Печень очень плотная, выступает равномерно на 15-17-16 см из-под рёберного края, поверхность гладкая, край закруглён. Селезёнка также плотная, увеличена на 12 см. При пальпации отмечается болезненность в правом подреберье и эпигастральной области. Асцита и периферических отёков нет. На голенях определяется пастозность. Кровотечения за весь период болезни не было. Стул неустойчивый, чаще - запоры. Мочится мало.

Проведена фиброэластометрия печени – F4, эластичность – 75 кПа. Анализы на ВИЧ-инфекцию отрицательные.

Нами предварительно диагностирован: Первичный билиарный цирроз печени + Склерозирующий холангит («оверлап синдром»), не исключается метастатический рак печени.

Назначено соответствующее лечение. На второй день дополнительно к анамнезу установлено, что пациент последние годы работает столяром, постоянно применяет краску. Живёт в благоустроенной квартире, вода централизованная. Перед заболеванием ел шашлык из полусырого мяса собаки. Часто употребляет в пищу рыбу.

При УЗИ и доплерографии: Эхо признаки гепато-спленомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, поджелудочной железы; цирротические узлы и метастатические очаги не обнаружены. Внутривенные протоки не расширены и не склерозированы. Паренхима печени умеренно неоднородна, акустически уплотнена. Следы свободной жидкости в малом тазу.

Учитывая дополнительный анамнез и данные УЗИ, мы предположили возможность токсического гепатита и гельминтозного поражения печени.

Назначена ехjvantibus терапия: Альбендазол 400 мг 2 раза в день.

9.06.15 получены анализы: содержание общего белка крови - 62 г/л, альбуминов - 40,4 г/л (после 2-х кратного введения альбумина). Мочевина - 29,5 ммоль/л, остаточный азот-64ммоль/л, креатинин - 404 ммоль/л. Общий билирубин-456 мг прямой - 309; непрямой - 147 мкмоль/л. АСТ - 0,42; АЛТ - 0,6 мккат/л (норма - 0,06 - 0,14). Сахар крови -3,5 ммоль/л, Диастаза-58 ммоль/л. Тимоловая проба - 4 ед. Щелочная фосфатаза - 170 ммоль/л. Холестерин-9,2 ммоль/л. Содержание альфа-фетопротеина в крови было в норме - 3,3 Ед/мл.

Гемоглобин-130 г/л, Эр.-4,3, тромбоциты-580000, лейкоциты - 29,8, п/я - 6%; с/я - 73%; лимф.-14%. Объём суточной мочи – 800 - 900 мл. В стакане с мочой, до 1/3 его объёма выпадал белый хлопьевидный осадок.

Постепенное прогрессирование болезни, исключение инфекционной и онкологической этиологии поражения печени, отсутствием ней цирротических очагов, нормальное состояние желчных протоков, особенности – равномерного, гомогенного изменения, повышения экзогенности и снижения звукопроводимости ткани печени по данным УЗИ и фиброэластометрии, выраженный холестатический синдром, вследствие интенсивного отложения амилоида, нарушающего отток желчи в каналцы и мелкие желчные протоки, нарушения функции почек, наличие хлопьевидного осадка в моче в большом количестве, при умеренном содержании белка в моче, высокий уровень креатинина в крови, и национальная принадлежность пациента (этнический армянин), постоянный контакт с красками (столяр) позволили диагностировать: **Наследственный системный амилоидоз печени и почек – синдром Макла -**

**Уэлса, на фоне токсического поражения данных органов.**

**Осложнения:** холестатическая желтуха, гепатorenальный синдром, ХПН II-IIIст.

Назначено следующее лечение: 40% р-р глюкозы 10,0+ кокарбоксилаза 100 мг, витамин С 5%-6,0 в/венно струйно, преднизолон 50 мг, альбумин 20%-50,0 в/в кап через день №3, гемосол 400,0 в/в кап., лазикс 2,0 в/в, фосфоглив 2,5 в/в, дюфалак по 20 мл 1 раз внутрь после еды, рифаксимин (альфа-нормикс) 200 мг по 1 табл. 2 раза в день, 7 дней, верошпирон по 50 мг 2 раза в сутки, панангин.

Больной консультирован хирургом-гепатологом. Рекомендована пересадка печени.

В связи с нарастанием признаков почечной недостаточности пациент направлен в специализированный нефрологический центр г. Алматы. В лечении рекомендован – колхицин.

Таким образом, Наследственный системный амилоидоз печени и почек – синдром Макла - Уэлса, является редким заболеванием, представляет большие трудности в диагностике и лечении. В семье двое взрослых детей, здоровы (мать – русская).

#### Литература:

1. Блум Г. Заболевания печени и желчевыводящих путей / Пер. с нем.-М.: Медпресс-информ, 2009.- 199с.
2. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение.- Донецк,2002.- 164 с.
3. Маер К.П. Гепатит и последствия гепатита /Пер.с нем.-М.: ГЭОТАР-Медиа.-1999.-424 с.
4. Рябов С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб, 2011.- С.241-243.

Рецензент: к.м.н., доцент Радченко Е.А.