

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЯ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА

Воробьева О.В.¹, Ласточкин А.В.^{1,2}, Гималдинова Н.Е.¹, Лузикова Е.М.¹, Малов И.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Россия, Чебоксары, e-mail: olavorobeva@mail.ru;

²БУ «Республиканское бюро судебной медицины», Чебоксары

Амилоидоз – это тяжелое заболевание, характеризующееся появлением фибриллярного белка во внутренних органах, приводящего к атрофическим изменениям и структурно-функциональной дезинтеграции паренхимы органа. В статье описывается патоморфологическая картина органов (сердца, печени, почек, селезенки) при системном AL-амилоидозе. Изучены сопроводительные медицинские документы (амбулаторная карта больного, история болезни). Проведено макро- и микроскопическое исследование органов. При морфологическом исследовании определялись участки с обширным замещением кардиомиоцитов амилоидными депозитами с межклеточным отеком очаговой гипертрофией кардиомиоцитов. В печени отмечалось нарушение балочного строения, преимущественно за счет выраженного накопления в гепатоцитах амилоида, часть гепатоцитов подверглась атрофии и гибели. Выявлены конго-позитивные амилоидные массы в сосудистых клубочках почек. В селезенке диффузные амилоидные массы захватывали стенки селезеночных синусов и красной пульпы. Выявлены признаки отечно-асцитического синдрома, полиорганной недостаточности. Обнаружены макроскопические признаки отека головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Также выявлен отек легких с отечным экссудатом в альвеолах. Таким образом, верифицирован системный AL-амилоидоз, который привел к летальному исходу.

Ключевые слова: амилоидоз, сердце, печень, почки, селезенка, белковые депозиты.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC CASE OF SYSTEM AL-AMYLOIDOSIS

Vorobeva O.V.¹, Lastochkin A.V.^{1,2}, Gimaldinova N.E.¹, Luzikova E.M.¹, Malov I.P.¹

¹FSBEI HE «I. N. Ulianov Chuvash State University», Cheboksary, e-mail: olavorobeva@mail.ru;

²BU "Republican Bureau of Forensic Medical Examination" of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary

Amyloidosis is a serious disease characterized by the appearance of fibrillar protein in the internal organs, leading to atrophic changes and structural and functional disintegration of the organ parenchyma. The article describes the pathomorphological picture of organs (heart, liver, kidneys, spleen) in case of systemic AL - amyloidosis. The accompanying medical documents (outpatient patient records, medical history) were studied. Conducted macro- and microscopic examination of organs. Morphological examination determined areas with extensive replacement of cardiomyocytes with amyloid deposits with interstitial edema, with focal hypertrophy of cardiomyocytes. In the liver, a violation of the beam structure was noted, mainly due to the pronounced accumulation of amyloid in hepatocytes, part of the hepatocytes underwent atrophy and death. Congo-positive amyloid masses in the vascular glomeruli of the kidneys were revealed. In the spleen, diffuse amyloid masses captured the walls of the splenic sinuses and red pulp. Identified signs of edematous ascites syndrome, multiple organ failure. Macroscopic signs of cerebral edema were detected with the cerebellar tonsils inserted into the large occipital foramen. Also revealed pulmonary edema with edematous exudate in the alveoli. Thus, systemic AL amyloidosis was verified, which led to death.

Keywords: amyloidosis, heart, liver, kidneys, spleen, protein deposits

Существует предположение, что иммунологические дезинтеграции имеют существенное значение в возникновении многочисленных болезней [1, 2]. В последнее время амилоидоз рассматривается как заболевание, в основе которого лежат нарушения в системе иммуногенеза, в результате чего во внутренних органах откладываются белки, имеющие фибриллярную структуру, состоящие из легких цепей иммуноглобулинов. По градации белка-предшественника различают следующие разновидности: AL-, AA- и ATTR-амилоидоз

[1-3]. В литературе описано и изучено 36 амилоидных белков в человеческом организме, из которых 14, очевидно, ассоциированы непосредственно с системным амилоидозом, 19 – с локальным, а 3 белка – как с локальным, так и с системным амилоидозом [2, 3]. Как правило, системный характер амилоидного поражения органов поздно диагностируется в связи с плохой распознаваемостью процесса вследствие многоликости его симптоматики. Основной структурой амилоидного депозита являются фибриллярные структуры, имеющие диаметр 5–10 нм и длину до 800 нм, состоящие из нескольких разнонаправленных филаментов, которые образуют кросс-бета-складчатую конфигурацию. Именно эта конфигурация обуславливает типичное оптическое свойство амилоидных отложений – наличие двойного лучепреломления.

Прогрессирование амилоидоза способствует развитию гибели органоспецифических структур и вытеснению их соединительной тканью, что приводит к нарушению структурно-функциональной дезинтеграции органа [1, 2, 3]. Повсеместно развитие амилоидоза имеет бессимптомное, а в некоторых случаях – малосимптомное течение, и его идентификация зависит от морфологической дифференцировки фибриллярного белка в биопсийном материале. Таким образом, ранняя диагностика амилоидоза в практической деятельности врачей имеет значительные сложности в результате отсутствия обобщенного патоморфологического и клинического материала и отсутствия каких-либо специфических симптомов, неполноценной осведомленности и настороженности специалистов в отношении этой тяжелой патологии. Часто затрудняется дифференцированный диагноз между циррозом печени, гемобластомами и системным амилоидозом [4, 5, 6, 7]. В связи с этим данный клинико-морфологический случай интересен и актуален для специалистов широкого профиля.

Цель исследования – патоморфологическое описание органов (сердца, печени, почек, селезенки) при системном AL-амилоидозе.

Материал и методы исследования. Проведен анализ полученной сопроводительной медицинской документации (амбулаторной карты пациента, истории болезни). Применена стандартная методика патологоанатомического вскрытия. Использованы гистологические методы исследования: гематоксилин-эозин, конго-позитивное окрашивание срезов органов, иммуногистохимическое типирование амилоида с моноклональными антителами к фибриллярному белку-амилоиду.

Результаты исследования и их обсуждение. На секционное исследование был доставлен труп женщины 57 лет, которая находилась на стационарном лечении в реанимационном отделении одной из больниц города Чебоксар с диагнозом: Цирроз печени. Портальная гипертензия. Реканализация пупочной вены. Асцит. Двусторонний гидроторакс.

Согласно медицинской документации известно, что пациентка поступила с жалобами на недомогание, быструю утомляемость, болевой синдром в правом подреберье, увеличение объема живота, отечность нижних конечностей. Из анамнеза известно, что пациентка себя считает больной в течение 3 месяцев, когда появились вышеперечисленные жалобы. В течение 1 месяца находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом: Криптогенный цирроз печени. После выписки отмечалось ухудшение состояния, когда появились тошнота, многократная рвота, понижение артериального давления до 60/30 мм рт. ст., вследствие этого была вновь госпитализирована.

При объективном осмотре выявлены крайне тяжелое состояние, двигательная и мыслительная заторможенность, иктеричность склер, наличие пальмарной эритемы в области обеих ладоней, что указывало на возникновение геморрагического синдрома, протекающего на фоне печеночно-клеточной недостаточности. Выявлены трофические изменения кожи, отеки голеней и стоп. Проведены лабораторные исследования: общий анализ крови, где отмечался умеренный лейкоцитоз – $13,56 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитоз – $7,18 (3,91-5,31) \cdot 10^{12}/\text{л}$, повышение гемоглобина до 158 (в норме показатели варьируют от 111 до 147) г/л, признаки выраженного нейтрофилеза ($12,80 (1,50-5,00) \cdot 10^9/\text{л}$, процент нейтрофилов: 87,0 (в норме 40,2–71,4%), при одновременной лимфоцитопении (процент лимфоцитов составил 12,0%). Остальные показатели крови были в допустимых пределах. В общем анализе мочи выявляли протеинурию, эритро- и лейкоцитурию в ассоциации с нарастающей азотемией. На основании представленных анализов очевидно, что развивался нефротический синдром с нарушением азотовыделительной функции почек.

В динамике через 2 дня при проведении биохимического анализа крови выявлена отрицательная динамика: мочевины – 28,5 (норма 2,8–8,3) ммоль/л, креатинин – 218,8 (норма 44,0–106,0) мкмоль/л; билирубин общий – 380,2 (норма 2,0–21,0) мкмоль/л, показатели прямого билирубина достигали 125,1 (допустимые пределы 0,1–5,1) мкмоль/л, щелочной фосфатазы – до 1598,7 (допустимые пределы 30,0–120,0) Ед/л, АлАт – 90,4 (норма 1,0–45,0) Ед/л, АсАт – 228,6 (норма 1,0–35,0) Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 616,5 (норма 1,0–38,0) Ед/л.

При проведении инструментальных методов исследования на электрокардиограмме выявлены неспецифические признаки амилоидного поражения сердечной мышцы: отмечены признаки низкого вольтажа QRS, недостаточного нарастания зубцов R; неполной блокады левой ветви пучка Гиса. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки множественных кист на фоне увеличения и диффузных изменений печени, поджелудочной железы, реактивного утолщения стенки желчного пузыря, асцита, двухстороннего гидроторакса, а также эхо-признаки портальной гипертензии,

фрагментарного неполного тромбоза основного ствола и правой долевой воротной вены, реканализации пупочной вены.

Проведенное симптоматическое лечение включало: гепатопротекторы, поляризирующую смесь, антикоагулянтные средства. Внезапно состояние ухудшилось, проводимые реанимационные мероприятия были неэффективны, и была констатирована биологическая смерть.

При секционном исследовании обнаружены признаки, характерные для системного AL-амилоидоза, с вовлечением в процесс сердечной мышцы, печени, почек, селезенки. При макроскопическом исследовании органов наблюдалось их увеличение, на разрезах – серо-коричневый цвет, плотная консистенция, сальный блеск (рис. 1). Селезенка размерами 11,0x5,0x4,0 см.



Рис. 1 А, Б. Амилоидоз печени (сальная печень, макроскопическая картина)

При гистологическом исследовании сердца определялись участки с обширным замещением кардиомиоцитов эозинофильными однородными белковыми массами (амилоид) (рис. 2), также имелись межучочный отек, очаговая гипертрофия кардиомиоцитов.

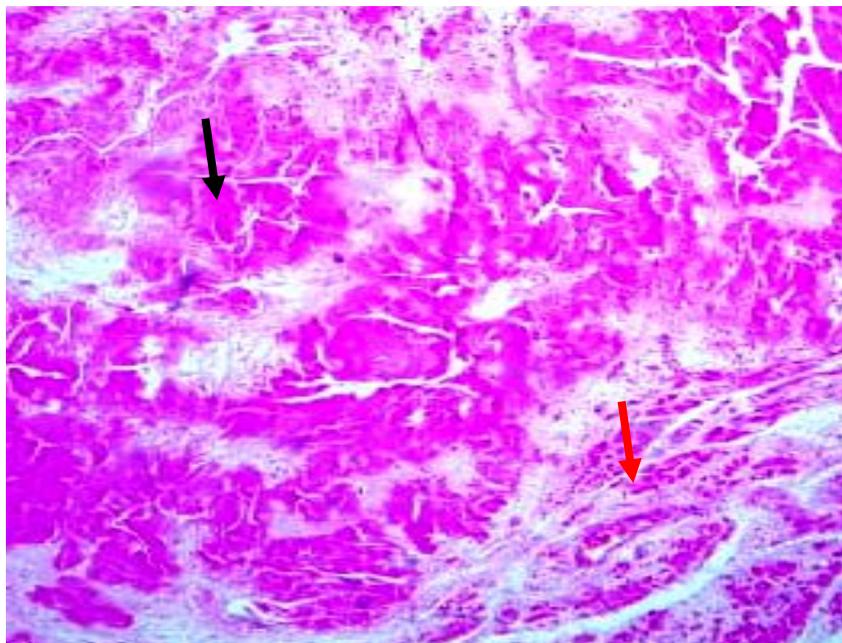


Рис. 2. Амилоидные отложения (черная стрелка) и кардиомиоциты в состоянии атрофии (красная стрелка). Окраска конго красным, x200

В почках выявлены отечные клубочки с очаговым склерозированием. В капсуле Шумлянско-Боумана имелись эозинофильные массы. Эпителий проксимальных и дистальных извитых канальцев местами десквамирован, в их просвете эозинофильные депозиты. Выявлены конго-позитивные, амилоидные массы с типичным проявлением анизотропии и дихроизма в поляризованном свете.

В печени отмечалось нарушение балочного строения, преимущественно за счет выраженного накопления в гепатоцитах эозинофильного белка (амилоида), часть гепатоцитов подверглась атрофическим изменениям (рис. 3). Обнаружен перипортальный склероз с пролиферацией эпителия желчных протоков. В селезенке амилоидные массы располагались преимущественно в лимфоидных фолликулах, сосудах, строме.

С целью идентификации белка-предшественника амилоидного поражения использовались иммуногистохимические методы с антителами к κ , λ , амилоидным массам, преамилоиду, преальбумину, Р-компоненту. Выявленная экспрессия Р-компонента и дисбаланс между κ и λ (1:9) удостовери́ли плазмоклеточную дискразию. Отсутствие симптомов миеломного поражения, заболевания Вальденстрема и других В-клеточных неоплазм позволило идентифицировать первичное амилоидное поражение внутренних органов.

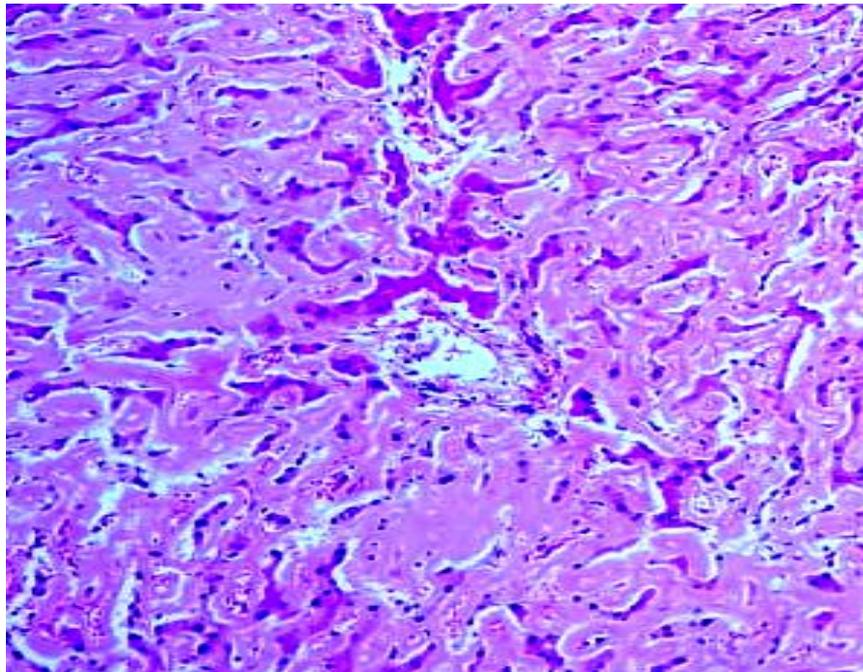


Рис. 3. Диффузные амилоидные депозиты в строме печеночных долек с атрофией печеночных клеток, слабой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, x200

Выявлялись признаки отечно-асцитического синдрома: развитие асцита (4300 мл), двустороннего гидроторакса (по 250 мл с обеих сторон), гидроперикарда (50 мл), отечность голеней и стоп.

Определялись признаки полиорганной недостаточности, макроскопическая картина характерна для отека головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, гистологически выявлялся перичеллюлярный и периваскулярный отек. Также выявлялся отек легких, пальпаторно легкие неравномерно были уплотнены, макроскопически – легкие повышенной влажности и кровенаполнения, с поверхности разрезов стекала пенная жидкость в большом количестве, гистологически – в альвеолах наблюдались отечный экссудат, лимфомакрофагальная инфильтрация и полнокровие сосудов.

Таким образом, непосредственным механизмом летального исхода явились мозговой танатогенез (отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие) и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Выставлен патоморфологический диагноз: **Основное заболевание:** системный AL-амилоидоз с поражением сердца, печени, почек, селезенки. **Осложнения:** отечно-асцитический синдром. Печеночно-почечная недостаточность. Паренхиматозная желтуха. Печеночная энцефалопатия. Отечная жидкость в легких и головном мозге с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Заключение. Представленный случай демонстрирует трудности прижизненной верификации системного AL-амилоидоза. Однако при дифференцировке клинических и инструментальных параметров можно предположить развитие амилоидного поражения в органах: в сердечной мышце с помощью электрокардиографии выявлялись признаки нарушений сердечного ритма, изменения вольтажа зубцов [6-8].

По патологоанатомическим данным можно сделать заключение, что основным заболеванием пациентки явился системный AL-амилоидоз, который проявился хронической почечной, печеночной и острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Первичные клиничко-морфологические симптомы печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии сопровождалась признаками, схожими с циррозом печени, за счет того, что амилоидные отложения имели интралобулярный и диффузный характер с развитием атрофических изменений в печеночных клетках. При аутопсии печень была значительно увеличенной в размерах (спленомегалия), плотной консистенции, имеющей сальный блеск на разрезе и на поверхности. Выраженного воспалительного процесса и цирротического поражения не было выявлено, а определялись диффузно расположенные амилоидные депозиты, что достоверно подтверждало диагноз амилоидоза. Как правило, отмечались изменения в биохимическом анализе: в десятки раз увеличивались показатели гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы.

Кроме того, у больной амилоидное поражение почек сопровождалось выраженной протеинурией с длительным прогрессирующим характером (увеличивался креатинин, нарушалась азотовыделительная функция почек). Амилоидные отложения в кардиомиоцитах привели к нарушению межклеточных контактов и возникновению острой сердечно-сосудистой недостаточности, которая постепенно прогрессировала и привела к развитию систолической дисфункции и застойным явлениям. Амилоидное поражение почек и сердца очевидно привело к возникновению отека легких, гипоксическому состоянию, структурно-функциональной дисфункции.

Следует отметить, что своевременная морфологическая диагностика амилоидного поражения (в биопсийном материале) предполагает не только обнаружение, но и необходимое типирование амилоидного белка, что требуется при назначении специфического лечения.

Представленный клиничко-морфологический случай показывает, что амилоидный процесс нужно учитывать в рамках дифференциальной диагностики и целенаправленно обследовать больных с неспецифическими и длительными симптомами полиорганной патологии.

Список литературы

1. Довидченко Н.В., Леонова Е.И., Галзитская О.В. Механизмы образования амилоидных фибрилл // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 203-230.
2. Sipe J.D., Benson M.D., Vuxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014. vol. 2.1 no. 4. P. 221-224. DOI: 10.3109/13506129.2014.964858.
3. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin. J. Med.* 2017. no. 84. P. 12–26.
4. Воробьева О.В., Любовцева Л.А., Гималдинова Н.Е., Ласточкин А.В. Случай конкурирующих заболеваний: внутримозговая гематома и цирроз печени. Актуальные вопросы производства судебно-медицинской экспертизы новорожденных и детей. 2019. С. 132-138.
5. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Случай хронического миелобластного лейкоза // В сборнике: Вопросы медицинской реабилитации. Сборник научных трудов по итогам Межрегиональной научно-практической конференции (г. Чебоксары, 21 сентября 2018 г.). Чебоксары: Издательство: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2018. С. 104-106.
6. Ухолкина Г.Б., Кучин Г.А., Бычкова О.П., Чихирев О.А. Амилоидоз сердца в клинической практике // Журнал сердечная недостаточность. 2016. Т. 17, №1 (94). С. 57-68.
7. Kyriakou P., Mouselimis D., Tsarouchas A., Rigopoulos A., Bakogiannis C., Noutsias M., Vassilikos V. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018. no. 18. P. 221.
8. Shimada S., Maekura S., Ino H., Matsuura M., Masunaga N., Matsumoto T., Hama J. Unusual Case of Cardiac Amyloidosis Preceded by a Twenty-year History of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Intern Med.* 2016. vol. 55 no. 9. P. 1109-15. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5835.