

Случай посмертной диагностики плазмоцитомы и системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Литературная справка

О.В. Пашовкина¹, В.А. Путинцев^{1,2}, Д.В. Богомолов²,
С.В. Журавлёв¹, В.В. Бояринцев^{1,3}, А.Н. Шай², И.К. Иосава³

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

The case of post-mortem diagnosis of plasmacytoma and systemic AL-amyloidosis with primary cardiac involvement. Literary references

O.V. Pashovkina¹, V.A. Putintsev^{1,2}, D.V. Bogomolov²,
S.V. Zhuravlev¹, V.V. Boiarincev^{1,3}, A.N. Shay², I.K. Iosava³

¹ FGBU «Clinical Hospital № 1». Moscow, Russia,

²Russian Center of Forensic Medical Examination of Ministry of Health of RF, Moscow, Russia,

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia

Аннотация

Приведены секционное наблюдение и клинический анализ двух ассоциированных заболеваний – плазмоцитомы и системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца, не диагностированных при жизни у мужчины 55 лет с кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, ортостатической артериальной гипотензией, синкопальными состояниями и падением с высоты собственного роста с причинением черепно-мозговой травмы. **Методы.** Ретроспективный клинико-анатомический анализ: по медицинским документам (история болезни, данные лабораторных и физикальных обследований), аутопсия (основной классический метод вскрытия), метод танатогенетического анализа, гистологическое исследование. Также применялись методики иммуногистохимического (ИГХ) исследования по непрямому иммунопероксидазному методу с антителами к саркомерному актину и маркерам Т-лимфоцитов, соответственно CD4, CD 8, CD 68 и ИГХ-реакция с антителами к иммуноглобулинам. Проводились контрольные реакции, соответствующие методике. **Результаты.** При гистологическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином и конго красным обнаружено выраженное отложение белка амилоида в сердце вокруг сосудов, в их стенках, межмышечно, а также в легких и селезенке. При ИГХ-реакции отмечено резкое диффузное снижение экспрессии саркомерного актина в кардиомиоцитах. Под эндокардом экспрессия несколько ярче, но не достигает контрольного уровня. На CD4 обнаружены единичные клетки в вышеописанных инфильтратах. При оценке реакции на CD8 определялись единичные клетки, но практически в инфильтратах отрицательная реакция. Положительная реакция на каппа-иммуноглобулин.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, кардиомиопатия, синкопе, иммуногистохимия, саркомерный актин, плазмоцитомы.

Abstract

A sectional observation and clinical analysis of two associated diseases — plasmacytoma and systemic AL amyloidosis with primary cardiac involvement, not diagnosed during the life of a 55-year-old man with cardiomyopathy, heart failure, orthostatic arterial hypotension, syncope and fall from one's own height which caused traumatic brain injury.

Methods Retrospective clinical and anatomical analysis: according to medical documents (history of the disease, laboratory and physical examinations), autopsy (the main classical method of dissection), the method of tanatogenetic analysis, histological examination. Methods of immunohistochemical (IHC) research using the indirect immunoperoxidase method with antibodies to sarcomeric actin and markers of T-lymphocytes, respectively, CD4, CD8, CD 68 and IHC, and antibodies to immunoglobulins, were also used. The control reactions conducted according to the method. **Results** Histological examination of hematoxylin and eosin and Congo red staining revealed pronounced deposition of amyloid protein in the heart around the vessels, in their walls, intermuscularly, as well as in the lungs and spleen. Using IHC reaction, a sharp diffuse decrease in the expression of sarcomere actin in cardiomyocytes was noted. Under the endocardium, the expression is rather brighter, but does not reach the control level. On CD4, single cells were found in the above infiltrates. When evaluating the response to CD8, single cells were detected, but practically in the infiltrates a negative reaction. Positive reaction to kappa immunoglobulin.

Key words: AL-amyloidosis, cardiomyopathy, syncope, immunohistochemistry, sarcomeric actin, plasmacytoma.

Ссылка для цитирования: Пащовкина О.В., Путинцев В.А., Богомолов Д.В., Журавлёв С.В., Бояринцев В.В., Шай А.Н., Иосава И.К. Случай посмертной диагностики плазмоцитомы и системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Литературная справка. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2018; 4(2): 52-61.

Амилоидоз — это группа этиопатогенетически разных заболеваний, при которых происходит образование и отложение в тканях и органах (с поражением одного или нескольких органов-мишеней) особого патологического фибриллярного гликопротеида амилоида.

Несмотря на многообразие типов, все амилоиды сходны по физико-химическим свойствам: плохо растворимы, устойчивы к действию протеаз (с этим связана неспособность организма к самостоятельной резорбции амилоидных депозитов), конгофильны¹ и имеют особые поляризационно-оптические свойства², патогномичные для любого типа амилоида, на чем и основана его морфологическая диагностика.

Разработаны различные классификации амилоидоза: по этиологии, по химической структуре белка, по клинической картине. На практике чаще используется классификация ВОЗ, в основу которой положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (в настоящее время известно 36 таких белков) [1]. Согласно этой классификации вначале приводится тип амилоида, указывается известный белок-предшественник (во всех названиях типов амилоида первой буквой является заглавная буква «А», означающая слово «амилоид», за ней следует белок-предшественник) и уже потом клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Для типирования рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка, в редких случаях целесообразно проведение лазерной микродиссекции с последующим протеомным анализом методом масс-спектрометрии [2,3]

С клинических позиций амилоидоз разделяют на системные и локальные формы. Для системных форм характерно вовлечение многих органов и систем организма и тяжелое прогрессирующее течение.

Следует отметить, что часто используемая клиническая классификация амилоидоза на первич-

ный и вторичный (например: АА-амилоидоз - вторичный амилоидоз и AL-амилоидоз как первичный амилоидоз или AL-амилоидоз - вторичный при миеломе) неоднозначна и устарела, и уже давно не рекомендуется использовать эти обозначения [1].

Наиболее частыми типами амилоидоза, в т.ч. на территории России, являются AL (65%), АА (18%), АТТР дикого типа (7%), наследственный АТТР (10%), их характеристика представлена в таблице 1 [2,4,5].

Амилоидоз - это редкая и в большинстве случаев фатальная патология. Заболеваемость предположительно составляет от 5 до 13 на миллион в год, распространенность 20 на миллион жителей [6]. Средний возраст в момент диагностики превышает 65 лет [7], мужчины болеют амилоидозом несколько чаще женщин, за исключением АА-амилоидоза и изолированного амилоидоза предсердий³ [2,7].

При отсутствии лечения выживаемость при всех системных формах амилоидоза составляет около 32 мес [5], 6-12 мес при AL-амилоидозе, 3 года при АА-типе [8]. При лечении в среднем 3 года при амилоидозе AL, 4 года при амилоидозе АА и 6 лет при локальных формах амилоидоза [7].

Амилоидоз продолжает вызывать трудности в диагностике, часто выявляется уже в поздние сроки от начала заболевания либо диагностируется посмертно [9-11].

Причинами такой ситуации являются редкая встречаемость данного заболевания, большое разнообразие клинических проявлений и недостаточная осведомленность и осторожность врачей в отношении этой патологии, а также сложный и длительный процесс диагностики, требующий современного оснащения лабораторий. Ранняя диагностика и идентификация типа амилоидоза крайне важны, т.к. позволяют своевременно начать специфическую для данной формы заболевания терапию, позволяющую увеличить продолжительность жизни, например при самом скоротеч-

¹ Способность окрашиваться конго красным.

² Свечение в поляризованном свете предварительно окрашенных конго красным биоптатов ткани с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый.

³ ААНF-амилоидоз (белок-предшественник предсердный натрийуретический фактор), локальный, откладывается только в предсердии, 95% у лиц в возрасте 80-90 лет, диагностируется почти всегда посмертно — на аутопсии.

Варианты наиболее распространенных форм системного амилоидоза с частым поражением сердца

Тип белка амилоида	Белок предшественник	Медиана выживаемости (без лечения)	Внесердечная локализация и особенности	Ассоциированные заболевания
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов или их фрагменты	6–12 мес	Почки, печень, периферическая нервная система, селезенка, кожа, ЖКТ, легкие, синдром запястного канала. Особенности: патогномоничные признаки: глоссомегалия, периорбитальный экхимоз	Парапротеинемии: миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, В-клеточные злокачественные лимфомы
AA	Сывороточный А-протеин *	3 года	Почки (преимущественно), вегетативная нервная система, печень, селезенка, ЖКТ, легкие	Хронические воспалительные и ревматические заболевания, опухоли, периодическая болезнь, синдром Макла-Уэлса
ATTR Мутантный (наследственный)	Транспортный белок транстретин	10 лет	Периферические нервы, почки. Особенности: семейные наследственные формы (португальская, шведская, японская и др.) вызваны одной из более сотен мутаций гена TTR**	
Нормальный (дикий)		5 лет	Распространенный: периферические нервы, ЖКТ, печень, костный мозг, селезенка, легкие, поджелудочная железа, язык, эндокринные железы, почки (редко), синдром запястного канала Особенности: преимущественно у мужчин старше 70 лет (часто называют сенильным амилоидозом)	

* А-протеин - острофазовый альфа 1-глобулин, близкий по своим свойствам к С-реактивному белку.

** Гораздо реже наблюдают варианты амилоидоза, не связанные с мутацией транстретина: их причиной могут быть мутации фибриногена, апопротеина и джелсолина.

ном AL-амилоидозе применяют новые химиотерапевтические схемы, в случае эффективности которых выживаемость может увеличиваться до 5 лет [6,12,13,29].

Также в зависимости от формы заболевания применяются трансплантация стволовых клеток, пересадка печени, почек, сердца.

Поражение сердца является наиболее тяжелым проявлением системного амилоидоза. При этом вследствие инфильтрации амилоидными массами могут поражаться все структуры сердца — миокард, перикард, эндокард, проводящая система, клапаны, коронарные сосуды любого диаметра, в результате чего нарушается структура тканей и развивается кардиомиопатия, приводящая к тяжелой и рефрактерной к терапии сердечной недостаточности [2].

Основными клиническими проявлениями амилоидоза сердца являются:

Сердечная недостаточность (СН), чаще вследствие рестриктивной кардиомиопатии (класси-

ческая форма поражения сердца при амилоидозе) или при нарушении систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая обычно развивается на более поздних сроках, при этом достаточно типичным является поражение коронарных сосудов дистального русла с клиническими признаками микроваскулярной стенокардии [14].

Нарушения сердечной проводимости, вызванные амилоидной инфильтрацией проводящей системы, проявляются различными блокадами и аритмиями, возможны синкопальные состояния вследствие брадикардии. Основная причина летальности — внезапная сердечная смерть, обусловленная электромеханической диссоциацией и, в меньшей мере, желудочковыми аритмиями [15].

Ортостатическая гипотензия, вызванная автономной нейропатией сердца. *Синкопальные состояния* являются независимыми предикторами неблагоприятного клинического исхода [13].

Характерные признаки амилоидоза сердца по данным лабораторно-инструментальных исследований

Электрокардиографические особенности

Типичные: снижение амплитуды QRS отмечается в отведениях от конечностей ($\approx 50\%$ пациентов), несмотря на наличие утолщения стенки желудочков при визуализации сердца. Другие электрокардиографические (ЭКГ) признаки включают псевдоинфарктную картину в грудных отведениях, мерцательную аритмию, нарушения атриовентрикулярной проводимости [16].

Эхокардиографические особенности

Утолщение стенок желудочков при их нормальных размерах; дилатация предсердий; наличие перикардального выпота; утолщение клапанов без значимого нарушения их функции; «зернистая» структура миокарда (не очень чувствительный в отдельности признак). При доплеровском исследовании обычно выявляется нарушение расслабления левого желудочка (ЛЖ) и его наполнения. На ранних стадиях помогает в диагностике выявление диастолической дисфункции (особенно снижение скоростей e' и увеличение соотношения E/e') и снижение продольной сократительной функции (волна s в режиме тканевого доплера и деформация в режиме speckle-tracking). Характерным является снижение деформации в базальных сегментах при относительно сохранных апикальных [17]. В начале систолическая функция ЛЖ сохранна, но снижается по мере прогрессирования заболевания [5].

Ни один из вышеперечисленных признаков не является специфичным для амилоидоза. Амилоидоз сердца может проявляться не только гипертрофическим и рестриктивным вариантом кардиомиопатии, но и дилатационным без четкой гипертрофии, а также сочетанием элементов всех трех типов и минимальными структурно-функциональными изменениями; наиболее специфична диффузная гипертрофия с рестрикцией и снижением фракции выброса ЛЖ (ФВ), но без дилатации ЛЖ [18].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и радионуклеиновая диагностика — занимают ведущие позиции в диагностике амилоидоза

Выявление снижения интенсивности сигнала от миокарда в сочетании с поздним усилением сигнала от субэндокарда после введения гадолиния при МРТ позволяет заподозрить амилоидные отложения.

Радионуклидная диагностика с использованием радиофармпрепаратов на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтра-

тов сердца, а также остеотропная и нейротропная скintiграфия, однофотонная и позитронная эмиссионная томография помогают в визуализации амилоидных отложений. Скintiграфия миокарда с пирофосфатом позволяет ставить диагноз TTR-амилоидоза при отсутствии легких цепей без морфологической верификации [14, 19].

Лабораторные исследования

-Исследование сыворотки крови и мочи на наличие моноклональных иммуноглобулинов. Наиболее точный метод — это количественная оценка свободных легких цепей.

-Исследование биомаркеров. Наиболее информативны в оценке тяжести амилоидоза сердца N-терминальный натрийуретический пептид NT-proBNP (в особенности > 1800 нг/л), а также тропонины, в первую очередь тропонин Т ($> 0,025$ нг/мл) [20].

Верификация диагноза амилоидоза возможна только с помощью морфологического исследования. Биопсию чаще проводят из тканей подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки (безопасна и технически легко выполняема, диагностическая чувствительность составляет 70 - 90%) [12], десны, слюнных желез, слизистой кишечника или желудка, почек. Биопсию миокарда проводят редко, в тех случаях, когда не удастся выявить отложения амилоида в некардиальных биоптатах или когда нужно дифференцировать амилоидоз сердца с сопутствующей кардиальной патологией. При подозрении на AL-тип амилоидоза рекомендуют производить трепанобиопсию костного мозга. Подсчет плазматических клеток и окраска пунктата на амилоид позволяют не только диагностировать амилоидоз, но и выявить ассоциированное заболевание из группы паропропротеинемических гемобластозов, чаще всего множественную миелому (ММ).

AL- амилоидоз - это самая частая и наиболее злокачественная форма амилоидоза сердца. Средняя продолжительность жизни без лечения составляет 6-12 мес [8], при наличии у пациентов явлений сердечной недостаточности - 4 мес. В 32,7% случаев причиной смерти является застойная сердечная недостаточность, в 33,7% — внезапная смерть [24].

Предшественниками AL-амилоида служат легкие цепи (Light chains) моноклонального иммуноглобулина.

AL- амилоидоз, ММ, болезнь Вальденстрема, В-клеточные лимфомы объединены общим патогенезом: в основе их развития лежит дефект плазматических или В-клеток костного мозга, которые начинают продуцировать аномальные иммуногло-

булины или компоненты их молекул – парапротеины. Секретция легких цепей иммуноглобулинов патологическим клоном В-лимфоцитов или плазмочитов является обязательным признаком AL-амилоидоза и позволяет отнести данное заболевание наряду с вышеперечисленными заболеваниями к группе паропропротеинемических гемобластозов. При этом в крови и нередко в моче больных в большом количестве могут выявляться аномальные моноклональные амилоидогенные иммуноглобулины, что помогает в диагностике. От количества атипичных плазмочитов зависит степень злокачественности заболевания. При амилоидозе патологический В-клеточный клон обычно небольшой – до 5–10% атипичных клеток, при MM более 12% (в норме их менее 4%). AL-амилоидоз в большинстве случаев является самостоятельным заболеванием, но в 10–15% случаев может быть ассоциирован с MM или, намного реже, с другими паропропротеинемическими гемобластозами. Вероятно, AL-амилоидоз также ассоциирован с предшественником MM, моноклональной гаммапатией неясного значения. У больных MM AL-амилоидоз может выявляться как в дебюте заболевания, так и по мере его прогрессирования. Не обязательно MM первична. Так, у пациентов с AL-амилоидозом при длительном течении заболевания могут появиться признаки, типичные для MM [21–24]. Сочетание заболеваний крайне негативно влияет на прогноз. При ассоциированном с MM варианте AL-амилоидоза выживаемость составляет 4 мес [25–28].

Главное в лечении AL-амилоидоза и других паропропротеинемических гемобластозов – это раннее начало химиотерапии, нацеленной на патологический клон плазматических клеток. В ближайшем будущем, вероятно, будут применяться новые подходы, нацеленные на другие этапы амилоидного каскада [29].

Некоторыми авторами рассматривается гипотеза о сочетании и возможном взаимном влиянии миокардита и AL - амилоидоза. Следует проводить диагностику миокардита у больных с фульминантным течением амилоидоза сердца, тяжелой систолической дисфункцией и аритмиями, поскольку по некоторым данным частота обнаружения ИГХ-признаков воспаления у больных AL- и TTR-амилоидозом сердца достигает 40%, с достоверно ухудшенным прогнозом. Описаны случаи обнаружения вирусного генома в миокарде у больных с амилоидозом. Имеются данные о повышении титра АНФ, что, возможно, является следствием вторичного иммунного ответа на гибель кардиомиоцита или сочетании амилоидоза с миокардитом [18].

В качестве примера приводим редкий случай, который имел место в судебной-медицинской прак-

тике: не диагностированных при жизни двух ассоциированных заболеваний - плазмочитомы и системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Необычный дебют заболевания – повторные синкопе с падениями и тяжелой черепно-мозговой травмой – предопределил трудности при постановке диагноза.

Мужчина 55 лет обратился в поликлинику по поводу слабости и отеков нижних конечностей. На приеме у терапевта кратковременно потерял сознание, упал и ударился головой об пол. В связи с чем был экстренно госпитализирован в стационар с диагнозом: закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), сотрясение головного мозга, гематома лобной области. При проведении экстренной компьютерной томографии головного мозга в приемном отделении данных, указывающих на травматическое поражение вещества головного мозга не обнаружено, костно-травматических изменений со стороны лицевого и мозгового черепа не выявлено, отмечалось увеличение объема мягких тканей правой лобной области. При поступлении обращали на себя внимание слабость, ортопноэ, гепатомегалия, массивные отеки ног, артериальное давление 90/60 мм рт.ст.

Данные обследований

На серии ЭКГ: синусовый ритм, отклонение ЭОС влево, проходящая блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, проходящая АВ-блокада I степени, подъем сегмента ST в V2-V4 до 1 мм.

При холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировали синусовый ритм с признаками нарушения внутрижелудочковой проводимости, 362 желудочковые экстрасистолы. Характерные ЭКГ-проявления амилоидоза сердца отсутствовали.

При ЭхоКГ выявлены значительное диффузное снижение сократимости ЛЖ без его дилатации (КДР ЛЖ 5,1 см, КДО 96 мл, КСО 69 мл, ФВ 28%), умеренная гипертрофия ЛЖ (тЗСЛЖ 1.3 см, тМЖП 1,4 см), дилатация ПЖ (диаметр ПЖ 3,8 см), дилатация предсердий (ЛП 4,5 x 5,9 см, объем ЛП 79 мл, ПП 4,3x5,7 см, объем 67 мл), МР I-II ст. Е/А 1,2. Систолическое давление в легочной артерии 36 мм рт.ст.

КТ органов грудной клетки выявило кардиомегалию (КТИ 0.63).

На серии электроэнцефалограмм эпилептиформной активности, признаков межполушарной асимметрии не зарегистрировано.

В анализах обращали на себя внимание: повышение СОЭ - 63 мм/ч, снижение гемоглобина 110 г/л, повышение уровня мочевины - 786 мкмоль/л, повышение натрийуретического моз-

гового пептида (BNP) - 735.7 пг/мл, стойкое повышение высокочувствительного тропонина Т- 1236 нг/л, прогрессивное повышение С-реактивного белка - 30, 117 мг/л, прогрессивное повышение креатинина - 118, 180, 432, мочевины, протеинурия - 0,75 г/л, обнаружены антитела к ядерному и к капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр. Лабораторные маркеры системных и аутоиммунных заболеваний были отрицательные.

Через 5 дней у пациента вновь развилось синкопальное состояние с падением, приведшим к перелому основания черепа, перелому пирамиды височной кости слева, ушибу головного мозга, субдуральной гематоме, в связи с чем больной находился в отделении интенсивной терапии. В течение нескольких дней у пациента развилась острая почечная недостаточность (ОПН), были проведены 3 сеанса гемодиализа с ультрафильтрацией. Проведение коронароангиографии и биопсии миокарда для уточнения характера повреждения миокарда не представлялось возможным из-за тяжести состояния, обусловленной ЧМТ и почечной недостаточностью. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 30-й день госпитализации пациент скончался.

Клинический диагноз был сформулирован как: дилатационная кардиомиопатия в исходе острого миокардита. *Сочетанный*. ЗЧМТ. Перелом основания черепа. Перелом пирамиды височной кости слева. *Осложнения*. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая дыхательная недостаточность. Отек головного мозга. Отек легких. Ушиб головного мозга. Субдуральная гематома. Вторичная легочная гипертензия. НК II Б. NYHA III ФК. Нефропатия смешанного генеза. Вторичная гиперурикемия. ОПН. Сеансы гемодиализа и ультрафильтрации. *Сопутствующий*. ЦВД. ДЭП I-II стадии. Нефропатия смешанного генеза (уратного, в рамках кардиоренального синдрома).

При совместном судебном-медицинском и патологоанатомическом исследовании данного летального случая, в ходе которого были использованы следующие методы: ретроспективный клинко-анатомический анализ (по медицинским документам), аутопсия (основной классический метод вскрытия), кости скелета не вскрывались, гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином, конго красным), иммуногистохимический (антитела к саркомерному актину, CD4, CD8 и CD68, а также антитела к иммуноглобулинам лямбда и каппа), люминесцентный метод и метод танатогенетического анализа, был установлен диагноз:

Основное заболевание. Плазмоцитома, диффузная форма с поражением костей скелета. **Ослож-**

нения. Системный AL-амилоидоз с отложением каппа-иммуноглобулина, с поражением сердца (ДКМП: периметр отверстия митрального клапана 11 см, аортального - 7.5 см, трикуспидального - 15 см, легочного - 8.5 см; эксцентрическая гипертрофия миокарда: масса сердца 550 г, толщина стенки левого желудочка 1.7 см, межжелудочковой перегородки 1.5 см, правого желудочка 0.2 см), *легких и селезенки. Очаговый продуктивный миокардит. Хроническое общее венозное полнокровие:* бурая индурация легких, мускатная печень, цианотическая индурация почек, селезенки. Отеки на нижних конечностях. *Респираторный дистресс-синдром* взрослых (РДСВ) (гиалиновые мембраны, отек, дистелектазы, фибриновые тромбы и гиалиновые мембраны в альвеолах лёгких). *Острое общее венозное полнокровие.* Отек легких и головного мозга.

Сопутствующие повреждения. Падение с высоты собственного роста. Закрытая черепно-мозговая травма головного мозга от 13.01.17 г. Ушиб правого полушария большого головного мозга с очагом разможжения полюса правой лобной доли, субарахноидальное кровоизлияние. Кровоизлияние в мягкие ткани лобной области справа в проекции надглазничного края. Кровоподтек желтого цвета в лобной области справа. Подкожная гематома и ссадина лобной области справа, гематома верхнего века (по клиническим данным).

Падение с высоты собственного роста. Открытая черепно-мозговая травма от 19.01.17г. Ушиб головного мозга с преимущественным поражением левой височной доли. Субарахноидальное кровоизлияние. Линейная трещина затылочной кости справа и пирамиды левой височной кости с переходом на основания черепа в область левой черепной ямки (перелом основания черепа) без повреждения твердой мозговой оболочки. Параорбитальные гематомы. Гематотимпанум слева. Травматическое повреждение кожи наружного слухового прохода слева. Ссадина затылочной области (по клиническим данным). *Причина смерти - острая сердечная недостаточность, развившаяся на фоне выраженного венозного застоя, осложнившегося развитием РДСВ.*

Гистологическая картина. *Костный мозг* гиперклеточный: 85% плазмоциты и проплазмоциты, 2% эозинофилы, 5% нейтрофильные лейкоциты, 8% малые лимфоциты. Субтотальное замещение костномозговых элементов плазматическими клетками различной степени зрелости, подавление гранулоцитарного роста, количество мегакариоцитов не снижено. Плазматические клетки с признаками атипичности. Найденные изменения более всего соответствуют плазмоцитоме. Отмечаются отложения аморфных белковых масс в толще стенок

мелких артериол. *Легкие.* Во фрагментах, взятых из зоны инфаркта, альвеолы с расширенными просветами заполнены экссудатом с большим количеством эритроцитов. Отмечается выраженное полнокровие капилляров в межальвеолярных перегородках. Крупные артерии с утолщенными стенками, полнокровными просветами. Более мелкие артерии с рыхлой расслаивающейся стенкой, в толще которой местами определяются отложения аморфных белковых масс. Вокруг артерий и бронхов – небольшие области легочного склероза. Вне этих участков легкие с несколько утолщенными склерозированными межальвеолярными перегородками, просветы альвеол воздушны, содержат в небольшом количестве альвеолярные макрофаги и следы отечной жидкости. В стенках мелких и средних артерий также определяются отложения белка. *Селезенка.* Красная пульпа полнокровна, с кровоизлияниями. В строме отмечаются массивные отложения аморфного белкового вещества. Фолликулы атрофичного вида, без светлых центров размножения. *Печень.* Дольковое строение сохранено. Портальные тракты незначительно склерозированы, в некоторых отмечается пролиферация желчных протоков. Гепатоциты местами (особенно в центральных отделах долек) с дистрофическими изменениями и отложениями бурого пигмента в цитоплазме. Центральные вены незначительно склерозированы. Синусоиды полнокровны, особенно в центральных отделах долек. *Почки.* Рисунок строения сохранен. Клубочки округлые, капиллярные петли неравномерно полнокровны. Артерии с утолщенными стенками. Клетки канальцев коркового слоя в состоянии вакуольной дистрофии. Мозговой слой с явлениями склероза. Отложений амилоида не обнаружено. *Сердце.* Кардиомиоциты гипертрофированы, часть из них с дистрофическими перинуклеарными отложениями бурого пигмента. Поперечная исчерченность их сохранена. В толще мышечного слоя определяются отложения аморфного белкового вещества, вокруг которого отмечается гигантоклеточная реакция (скопления многоядерных гигантских клеток рассасывания инородных тел). Артерии с утолщенными стенками, со стертым рисунком строения, в них также отмечаются отложения белкового вещества, разрушающие стенку (рис. 1-3). *При ИГХ-исследовании на каппа-иммуноглобулин отмечается положительная реакция в местах отложений аморфного вещества.* Результаты экспрессии CD-маркеров приведены в табл. 2. При использовании люминесцентного метода в зоне амилоидоза отмечается специфическое зеленоватое свечение. *Головной мозг* (участок размножения из области полюса правой лобной доли). В ткани мозга кровоизлияние, по пери-

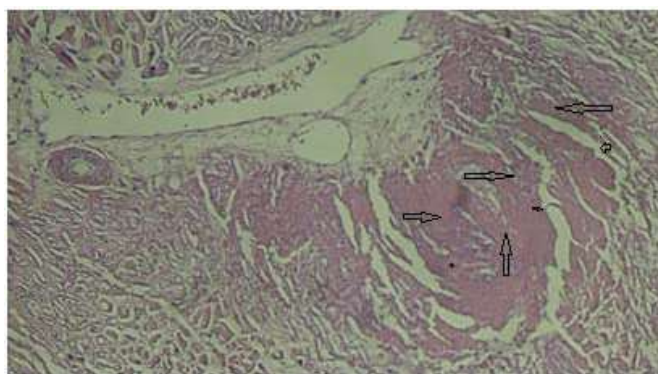


Рис. 1. Отложение гомогенных эозинофильных масс периваскулярно в строме миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200.

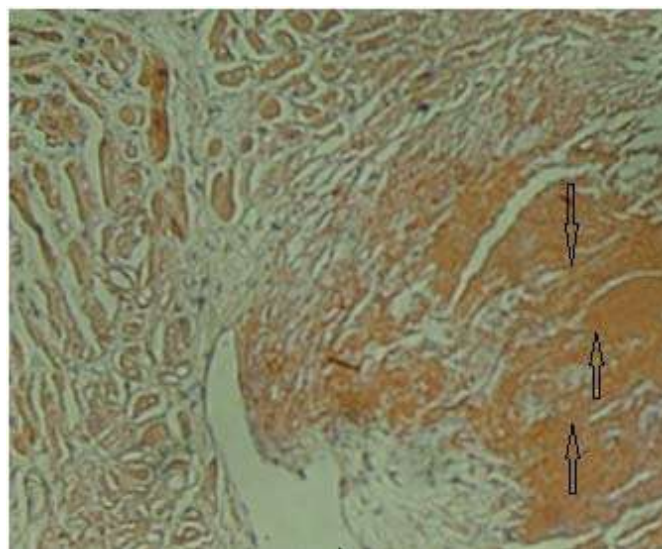


Рис. 2. Тот же серийный срез (см. рис.1), белок амилоид кирпично-красного цвета. Окраска конго красным. Ув. × 300.

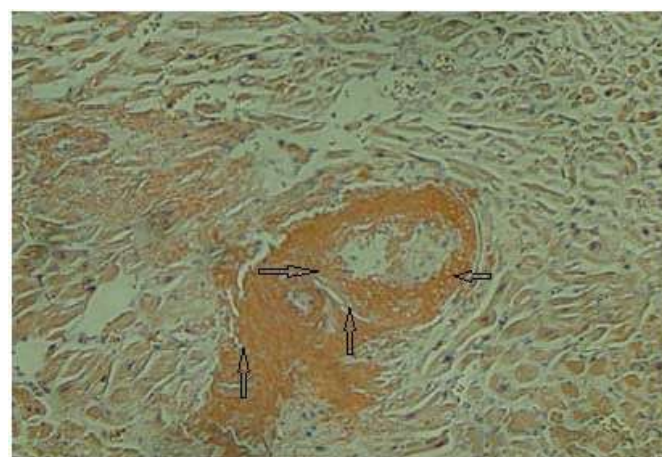


Рис. 3. Амилоидоз сосудов сердца. Окраска конго красным. Ув. × 200.

ферии которого отмечаются скопления гемосидерина и лизированных эритроцитов, а также слабая очаговая пролиферация микроглии. *Головной мозг* (левая лобная доля). В ткани мозга кровоизлияние, вокруг отложения гемосидерина и скопления лизированных эритроцитов, пролиферация глии. Го-

Полуколичественная оценка экспрессии лейкоцитарных маркеров

CD4	CD8	CD68
на 10 полей зрения ув. 400 — 75 клеток	на 10 полей зрения ув. 400 — 32 клетки	На 10 полей зрения ув. 400 — 203 клетки
на 1 поле зрения — 7,5 клетки	на 1 поле зрения — 3,2 клетки	на 1 поле зрения — 20,3 клетки

ловной мозг (левая височная доля). Под мягкой мозговой оболочкой, проникая на глубину до 2 мм в ткань мозга, скопления лизированных эритроцитов. Ткань мозга в этой области с выраженными дистрофическими изменениями, отмечается слабая пролиферация глии. *Мозжечок* (левое полушарие). В мягкой мозговой оболочке кровоизлияния, проникающие по оболочке в глубину полушария мозжечка, но не проникающие непосредственно в толщу нервной ткани.

Таким образом, на аутопсии были выявлены плазмоцитома, AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, легких, селезенки, а также черепно-мозговая травма (очаги ушиба вещества головного мозга, субарахноидальные кровоизлияния, перелом основания черепа).

При оценке ИГХ-реакции обнаружена потеря экспрессии саркомерного актина, что свидетельствует о нарушении сократительной функции миокарда. Преобладание в миокарде Т-хелперов характерно для несостоятельной амилоидоклазии и подчеркивает прогрессирующий характер заболевания.

Обсуждение

В клинической картине заболевания обращали на себя внимание повторные (за 30 дней пациент 3 раза терял сознание при переходе в вертикальное положение) синкопальные состояния, которые были, вероятно, следствием ортостатической гипотензии, вызванной автономной нейропатией сердца. По данным литературы, ортостатическая артериальная гипотензия при AL-типе амилоидоза наблюдается у 11% больных в момент установления диагноза. Обычно этот симптом связан с дисфункцией вегетативной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов) и в тяжелых случаях сопровождается синкопальным состоянием, при котором у пациентов нередко происходят падения с высоты собственного роста с причинением черепно-мозговых травм [30]. Синкопальные состояния — достаточно частые проявления амилоидоза и крайне прогностически неблагоприятный признак: большинство таких пациентов погибают внезапно в течение 1 года от начала симптомов [31,32]. При вовлечении в патологический процесс двух и более висцеральных органов прогноз заболевания ухудшается. Также, возможно, миокардит осложнил течение

болезни. Неэффективность терапии СН также свидетельствовала в пользу амилоидного поражения сердца. Фульминантное течение AL-амилоидоза у пациента, возможно, было обусловлено наличием ассоциированного заболевания — плазмоцитомы, подобный случаи описан в литературе [33]. Плазмоцитома внесла вклад в развитие почечной недостаточности (нефротический синдром - протеинурия в данном случае, вероятно, была связана с перегрузкой канальцев белком Бенс-Джонса), маркером неблагоприятного прогноза при амилоидозе. Плазмоцитома в отличие от AL-амилоидоза не относится к числу редких паропропротеинемических гемобластозов. Ее клинические формы имеют хорошо известный симптомокомплекс, что диагностических трудностей, как правило, не вызывает. Однако существует несколько вариантов течения плазмоцитомы, при которых типичная клиническая картина не развивается [34].

Хроническое повышение высокочувствительного тропонина Т, связанное не с ишемическими, а со структурными повреждениями миокарда, характерно для амилоидной инфильтрации. Значительное повышение высокочувствительного тропонина Т указывает на плохой краткосрочный прогноз [20].

Данные ЭхоКГ-исследования сердца неспецифичны [17], однако обращали на себя внимание гипертрофия ЛЖ, значительное снижение сократимости ЛЖ при нормальной полости ЛЖ, а также дилатация предсердий. О нарушении сократительной функции миокарда свидетельствуют и результаты ИГХ-исследования: потеря экспрессии саркомерного актина, белка, отвечающего за генерирование и передачу силы сокращения. Преобладание в миокарде Т-хелперов, характерное для несостоятельной амилоидоклазии, и подчеркивало прогрессирующий характер заболевания.

Таким образом, предикторами неблагоприятного исхода AL-амилоидоза были: ассоциация с плазмоцитомой, наличие СН, синкопальных состояний, почечной недостаточности, вовлечение в патологический процесс двух и более висцеральных органов, значительное повышение тропонина Т.

Заключение

Трудности прижизненной диагностики амилоидоза обусловлены неспецифическими кли-

ническими и системными проявлениями, а также сложным и длительным процессом диагностики, требующим современного оснащения лабораторий. Наличие идиопатической кардиомиопатии, особенно в сочетании с любыми системными проявлениями, и резистентной к терапии СН требует исключения амилоидоза сердца.

Литература

1. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016; 23(4):209-213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
2. Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза. Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Научное общество нефрологов России. 2014. http://nonr.ru/?page_id=3178/. [Diagnosis and treatment of AA and AL amyloidosis. National clinical guidelines [Internet] 2014. http://nonr.ru/?page_id=3178/. In Russian].
3. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009; 114(24): 4957-4959. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722.6.
4. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol*. 2013; 161: 525-532. doi: 10.1111/bjh.12286.
5. Bozkurt B., Colvin M., Cook J. et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(23): 579-646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455.
6. Nienhuis H., Bijzet J., Hazenberg B.P. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis* 2016; 2:10-19. doi: 10.1159/00044206.
7. Hemminki K., Li X., Forsti A., Sundquist J., Sundquist K. Incidence and survival in nonhereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012; 12: 974. doi: 10.1186/1471-2458-12-974.
8. Janssen S., Van Rijswijk M.H., Meijer S. et al. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth. J. Med*. 1986; 29: 376-385.
9. Röcken C., Eriksson M. Amyloid and amyloidosis. *Pathologie*. 2009; 30(3): 182-92. doi: 10.1007/s00292-009-1128-1.
10. Щаднева С.И., Пархоменко Ю.В., Белозерцева Л.В., Костроченко Л.М. Маски амилоидоза. Современные проблемы ревматологии. 2012; 4(4): 32-42 [Shhadneva SI., Parhomenko YuV., Belozerceva LV., Kostrochenko LM. Maski amiloidoza. Sovremennye problemy revmatologii. 2012; 4 (4): 32-42. In Russian].
11. Kumar V., Abbas A., Aster D., Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010: 464-474.
12. Pettersson T., Konttinen Y.T. Amyloidosis-recent developments. *Semin Arthritis Rheu*. 2010; 39: 356-368.
13. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., Derolf A.R., Björkholm M: Patterns of survival in multiple myeloma: a populationbased study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 1993-1999.
14. Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(1): 94-100. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100 [Sergienko VB., Tereshchenko SN., Ansheles AA., Zhiron IV., Safiullina AA. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018; 14(1): 94-100. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100. In Russian].
15. Falk R.H., Rubinow A., Cohen A.S. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1984; 3(1): 107-13. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80436-2.
16. Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am. J. Cardiol*. 2005; 95: 535-537. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.028.
17. Ахунова С.А., Барсуковская Т.А., Рафиков А.Ю., Сайфуллина Г.Б. Роль эхокардиографии в диагностике амилоидоза сердца. Практическая медицина. 2018; 1(112): 37-42 [Akhunova SYu., Barsukovskaya TA., Rafikov AYu., Sayfullina GB. Role of echocardiography in diagnosing cardiac amyloidosis. *Practical medicine*. 2018, 1 (112): 37-42. In Russian].
18. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Паша С.П., Гагарина Н.В. и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе. Российский кардиологический журнал. 2017; 2(142): 68-79 [Blagova OV., Nedostup AV., Sedov VP, Kogan EA., Pasha SP., Gagarina NV. et al. Clinical masks of amyloidosis with the heart involment: modern diagnostic issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 2(142): 68-79. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-68-79. In Russian].
19. Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 129. doi: 10.1186/s12872-016-0311-6.
20. Kumar SI., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(9): 989-995. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
21. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med*. 2003, 349: 583-596. doi: 10.1056/NEJMra023144.
22. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2007, 20: 637-664. doi: 10.1016/j.beha.2007.08.001.
23. Siragusa S., Morice W., Gertz M.A. et al. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature. *Ann Hematol*. 2011; 90: 101-106. doi: 10.1007/s00277-010-1028-8.
24. Мясников П.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Мершина Е.А. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2014; 4: 72-82 [Myasnikov R.P., Andreyenko EYu., Kushunina DV., Maksimova OB., Beregovskaya SA., Mershina EA. et al. Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clinical and experimental surgery*. 2014; 4: 72-82. In Russian].
25. Kyle R.A., Bayrd E.D. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine*. 1975; 54(4): 271-299.
26. Comenzo R.L. Managing systemic light-chain amyloidosis. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2007; 5(2): 179-186.
27. Kyle R.A. Amyloidosis: a convoluted story. *British journal of haematology*. 2001; 114(3): 529-538.
28. Sirohi B., Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur. J. Cancer*. 2006; 42: 1671-1683. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.065.
29. Milani P., Palladini G., Merlini G. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis, *Expert Review of Hematology*. 2018; 11(2):117-127, doi: 10.1080/17474086.2018.1424534.

30. Freeman R. *Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension.* *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (6): 615-24. doi: 10.1056/NEJMcp074189.

31. Chamarthi B., Dubrey S.W., Cha K. et al. *Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis.* *Am. J. Cardiol.* 1997; 80(9): 1242-1245.

32. Kyle R.A., Gertz M.A. *Primary systemic amyloidosis, clinical and laboratory features in 474 cases.* *Semin Hematol.* 1995; 32: 45-59.

33. Cantwell R.V., Aviles R.J., Bjornsson J. et al. *Cardiac amyloidosis presenting with elevations of cardiac troponin I and angina pectoris.* *Clinical Cardiology. Clin. Cardiol.* 2002; 25(1): 33-37.

34. Егоров И.В. *Редкие формы миеломной болезни. Клиническая Медицина.* 2004; 82(2): 50-55 [Egorov IV. *Rare forms of myeloma. Clinical Medicine.* 2004; 82 (2): 50-55. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Путинцев Владимир Александрович/Putintsev Vladimir
pv963@rambler.ru

Конфликт интересов отсутствует
