

ХАРАКТЕРИСТИКА АМИЛОИДОЗА ПЕЧЕНИ И ДРУГИХ ОРГАНОВ ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙ

Н. И. Прокопчик (prokopni@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Амилоидоз – это стромально-сосудистая дистрофия, сопровождающаяся образованием в разных органах аномального белково-полисахаридного комплекса (амилоида), прижизненная диагностика которой затруднена.

Цель исследования – установить распространенность амилоидоза среди жителей Гродненской области посредством ретроспективного исследования протоколов патологоанатомических вскрытий и представить морфологические особенности поражения печени и других органов.

Материалы и методы. Осуществлен ретроспективный анализ протоколов 34150 патологоанатомических вскрытий умерших в стационарах и на дому в Гродненской области в 2004-2016 гг.

Результаты. Частота амилоидоза, по данным аутопсий, составила 0,1%. Первичный амилоидоз имел место в 30,3%, вторичный – в 69,7% случаев. В большинстве случаев вторичный амилоидоз обусловлен ревматоидным полиартритом и хроническими воспалительными заболеваниями легких. Локализованный амилоидоз (с поражением только почек) имел место в 5 (15,2%), генерализованный – в 28 (84,8%) наблюдениях. Наиболее часто амилоидоз определялся в почках (97,0%), селезенке (69,7%) и печени (60,6%).

Во всех случаях амилоидоз печени сопровождался вовлечением в аналогичный процесс других органов, чаще всего почек (92,9%), селезенки (71,4%) и сердца (57,1%). При первичном амилоидозе печень была вовлечена в процесс в 90,0% наблюдений, при вторичном – только в 47,8% ($p < 0,05$). Диффузное поражение печени имело место в 25% случаев, поражение только портальных трактов – в 75%. При первом варианте у всех пациентов отмечались признаки портальной гипертензии и в 40% случаев – слабо выраженная желтуха. При втором варианте клинико-морфологические проявления гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии отсутствовали.

Заключение. Биопсия почек является наиболее эффективным способом диагностики амилоидоза, поскольку почки наиболее часто и интенсивно вовлекаются в процесс. Амилоидоз печени встречается реже и в 75% случаев процесс носит очаговый характер. Биопсия печени целесообразна при наличии гепатоспленомегалии без предшествующего «печеночного» анамнеза и при одновременном отсутствии нефротического синдрома.

Ключевые слова: амилоидоз, печень, патологическая анатомия, диагностика

FEATURES OF AMYLOIDOSIS OF LIVER AND OTHER ORGANS AS REVEALED BY AUTOPSIES

N. I. Prokopchik

Educational Institution “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

Background. Amyloidosis is a stromal vascular dystrophy accompanied by formation of an abnormal protein-polysaccharide complex (amyloid) in various organs, which life-time diagnosis is difficult.

Objective. To assess the prevalence of amyloidosis among the residents of Grodno Province by retrospectively studying autopsy protocols and to reveal morphological features of the liver and other organs damage.

Materials and methods. We retrospectively analyzed autopsy protocols of 34,150 subjects – residents of Grodno Province – who died in hospital or at home in 2004 – 2016 years.

Results. According to the autopsy data the prevalence of amyloidosis was 0.1%. Primary amyloidosis occurred in 30.3% cases, while secondary amyloidosis was present in 69.7% cases. In most cases secondary amyloidosis was due to rheumatoid polyarthritis and chronic inflammatory pulmonary diseases. Localized amyloidosis confined to kidneys was revealed in 5 cases (15.2%), generalized amyloidosis was present in 28 (84.8%) cases. Amyloidosis most commonly affected kidneys (97.0%), spleen (69.7%) and liver (60.6%). All cases of liver amyloidosis were accompanied by the involvement of other organs in the same process such as kidneys (92.9%), spleen (71.4%) and heart (57.1%). In primary amyloidosis the liver was involved in 90.0% cases, while in secondary amyloidosis only in 47.8% ($p < 0.05$) cases. Diffuse lesion of the liver was present in 25% cases, in 75% cases only portal tracts were affected. In the former type all patients had signs of portal hypertension and in 40% cases there was low-grade jaundice. In the latter type there were no clinical and morphological features of hepatocellular insufficiency or portal hypertension.

Conclusion. Renal biopsy is the most effective method of amyloidosis diagnosis as the kidneys are most commonly and intensively involved. Hepatic amyloidosis occurs less common and in 75% cases is a focal process. Liver biopsy is advisable when hepatosplenomegaly without previous liver history and nephrotic syndrome is present.

Keywords: amyloidosis, liver, pathological anatomy, diagnosis

Введение

Амилоидоз – это стромально-сосудистая дистрофия, возникающая в результате извращенного синтеза и сопровождающаяся образованием в разных органах аномального белково-полисахаридного комплекса (амилоида), что приводит к их прогрессирующей дисфункции. Амилоид состоит из фибриллярного белка с антигенными свойствами (F-компонент), нефибриллярного плазменного альфа-гликопротеина (P-компонент), гликозаминогликанов (Т-компонент; непостоянный компонент, который обуславливает реакцию метакромазии, что используется для морфологической верификации амилоидоза), белков плазмы и иммунных комплексов. В настоящее время идентифицирован 31 тип амилоидных белков, которые вызывают разные виды амилоидоза [1, 6]. Белки верифицируют с помощью моноклональных и поликлональных антител. Амилоидогенез относят к многофакторным процессам, однако результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль белков-предшественников амилоида в патогенезе болезни, что позволило предложить новые, более эффективные методы лечения, в том числе обосновать применение трансплантации печени при ATTR-амилоидозе и пересадку аутологичных стволовых клеток при AL-амилоидозе.

В соответствии с МКБ-10 выделяют следующие разновидности амилоидоза: E85.0 – наследственный семейный амилоидоз без невропатии, E85.1 – невротический наследственный семейный амилоидоз, E85.2 – наследственный семейный амилоидоз неуточнённый, E85.3 – вторичный системный амилоидоз, E85.4 – ограниченный амилоидоз, E85.8 – другие формы амилоидоза, E85.9 – амилоидоз неуточнённый.

Согласно классификации Номенклатурного комитета Международного союза иммунологических обществ (Бюллетень ВОЗ, 1993), выделяют 5 форм амилоидоза: AL-амилоидоз (первичный амилоидоз), AA-амилоидоз (вторичный амилоидоз), ATTR-амилоидоз (наследственный семейный амилоидоз и старческий системный амилоидоз), Aβ2M-амилоидоз (амилоидоз у пациентов, находящихся на плановом гемодиализе, локальный амилоидоз (AIAPP-амилоидоз – при инсулиннезависимом сахарном диабете, AB-амилоидоз – при болезни Альцгеймера, AANF-амилоидоз – старческий амилоидоз предсердий).

Амилоидоз может носить как системный, так и локальный характер. Основными органами-мишенями являются почки, сердце, нервная система, печень, селезенка, однако при системных формах могут поражаться практически все органы и ткани. Сроки начала заболевания трудно установить, так как первые клинические проявления не соответствуют началу отложе-

ния амилоида. Частота амилоидоза, по данным аутопсий, составляет 0,12-2,4%. В литературе для диагностики амилоидоза рекомендуется биопсия почек, печени, прямой кишки, десен, подкожной клетчатки [1].

Цель исследования – установить распространенность амилоидоза среди жителей Гродненской области посредством ретроспективного исследования протоколов патологоанатомических вскрытий, оценить состояние прижизненной диагностики амилоидоза и представить морфологические особенности поражения печени.

Материалы и методы

Осуществлен ретроспективный анализ 34150 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших в стационарах и на дому в Гродненской области в 2004-2016 гг. Клинико-анатомическому анализу были подвергнуты 33 секционных случая с наличием амилоидоза.

Диагноз амилоидоза был подтвержден патогистологическим исследованием кусочков органов и тканей, взятых при аутопсии. Биоптаты фиксировались в формалине и после проводки заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, конго красным, пикрофуксином по Ван-Гизону. Иммуногистохимического типирования амилоида не проводилось.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с использованием STATISTICA 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q).

Результаты и обсуждение

Амилоидоз выявлен в 33 секционных наблюдениях, что составило 0,1% аутопсий и соответствовало данным литературы.

Возраст умерших пациентов, среди которых 22 (65,6%) женщины и 11 (34,4%) мужчин, колебался от 25 до 82 лет. При этом средний возраст лиц женского пола составил 64,1 года, мужского – 52,3 года.

С учетом этиологии и патогенеза в 10 (30,3%) случаях был выставлен первичный амилоидоз (в том числе в 9 – идиопатический, в 1 – как проявление миеломной болезни). Вторичный амилоидоз имел место в 23 (69,7%) секционных наблюдениях и был обусловлен такими заболеваниями, как: ревматоидный артрит (9), туберкулез легких (4), хронические обструктивные заболевания легких (3), хронический остеомиелит (3), анкилозирующий спондилоартрит (1), системная склеродермия (1), хронический гнойный сиалоаденит околоушной слюнной железы (1), лимфогранулематоз (1).

Локализованный амилоидоз (с поражением только почек) имел место в 5 (15,2%), системный – в 28 (84,8%) случаях. Локализация амилоидоза

и степень вовлечения разных органов в процесс представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Локализация амилоидоза

Вовлеченный орган	Всего (n=33)		в том числе: первичный (n=10)		в том числе: вторичный (n=23)	
	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%
Почки	32	97,0	9	90,0	23	100,0
Селезенка	23	69,7	7	70,0	16	69,6
Печень	20	60,6	9	90,0*	11	47,8*
Надпочечники	11	33,3	3	30,0	8	34,8
Сердце	11	33,3	6	60,0	5	21,7
Поджелудочная железа	9	27,3	4	40,0	5	21,7
Кишечник	5	15,2	4	40,0	1	4,3
Легкие	4	12,1	3	30,0	1	4,3
Околоушная слюнная железа	1	3,0	-	-	1	4,3

Примечание: * – разница статистически достоверна

Таким образом, наиболее часто амилоидоз определялся в почках, селезенке и печени. В почках он был выявлен в 97% случаев, локализовался в стенках сосудов разного калибра, в клубочках, в базальных мембранах канальцев и в строме органа (рисунок 1) и проявлялся нефротическим синдромом разной степени выраженности. Поражение почек отмечено во всех случаях вторичного амилоидоза и в 90% случаев – при первичном амилоидозе.

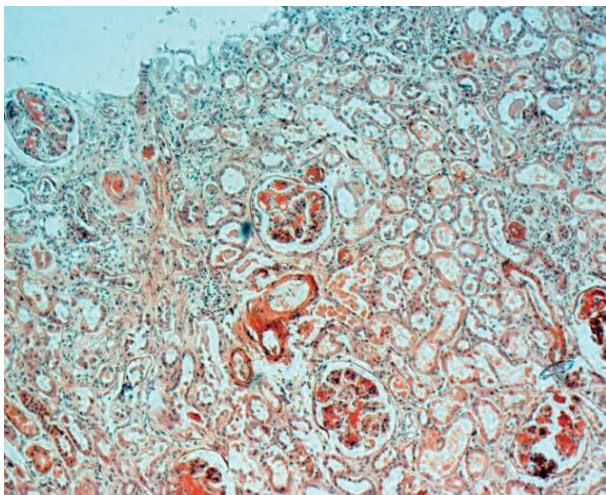


Рисунок 1. – Амилоидоз почки: инфильтрация амилоидом клубочков, сосудов и стромы. Окр.: конго красным. ×200

Вовлечение селезенки в процесс имело место в 69,7% случаях. Селезенка одинаково часто вовлекалась в процесс при первичном и вторичном амилоидозе. В 8 (34,8%) из 23 наблюдений амилоид определялся только в лимфатических

фолликулах (саговая селезенка), а в 15 (65,2%) – диффузно (сальная селезенка).

Амилоидоз печени выявлен в 60,6% наблюдений. Согласно данным литературы, при системном амилоидозе печень вовлекается в патологический процесс в 17-98% случаев [3, 4].

Изолированный амилоидоз печени нами не отмечен. Во всех случаях амилоидоз печени сопровождался вовлечением в аналогичный процесс других разных органов. В частности, синхронное поражение амилоидозом почек выявлено в 92,9% случаев, селезенки – в 71,4%, сердца – в 57,1%, поджелудочной железы – в 35,7%, надпочечников – в 28,6%, кишечника – в 21,4%, легких – в 21,4%, околоушных слюнных желез – в 7,1%.

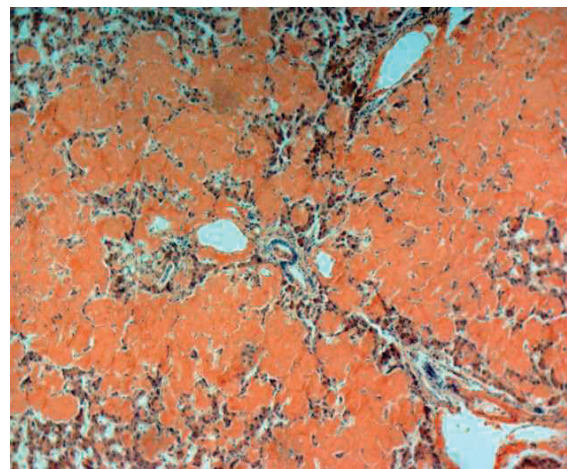


Рисунок 2. – Амилоидоз печени: диффузная инфильтрация амилоидом. Окр.: конго красным. ×200

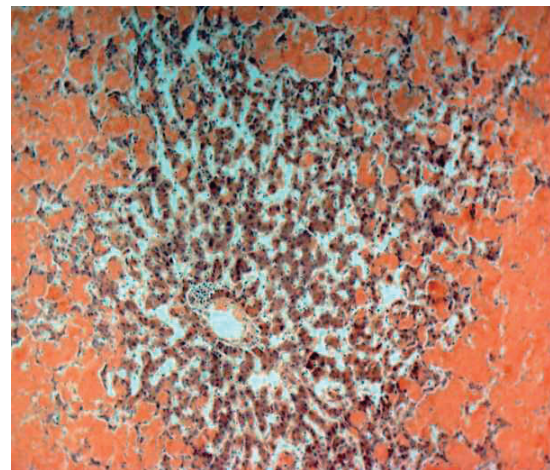


Рисунок 3. – Амилоидоз печени: субтотальная инфильтрация амилоидом. Окр.: конго красным. ×200

Исходя из локализации амилоида в печени принято выделять 4 гистологических типа поражения печени: интралобулярный, перипортальный, периваскулярный и диффузный. При первом типе амилоид сдавливает и деформирует печеночные балки, что приводит к их атрофии;

отдельные группы гепатоцитов замуровываются амилоидом и разрушаются. При втором и третьем типах печеночные дольки сохранены, амилоид откладывается в сосудах, протоках и строме портальных трактов [5].

Нами установлено, что диффузное поражение печени имело место в 5 (25%) случаях (рис. 2, 3), а в 25 (75%) были поражены только портальные тракты (рисунки 3, 4, 5). При первом варианте печень представлялась значительно увеличенной в размерах, плотной, с сальным блеском на разрезе, масса печени в среднем составляла 2487,5 граммов. У пациентов отмечались признаки портальной гипертензии. Слабо выраженная желтуха имела место в 2 из 5 случаев. Воспалительных изменений и проявлений цирроза в сохранившейся ткани печени не обнаружено. При втором варианте печень была слегка увеличена в размерах, уплотнена и ее масса составляла в среднем только 1670 граммов. Клинические проявления амилоидоза печени в медицинской документации не описаны, а морфологические проявления гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии при аутопсии не выявлены.

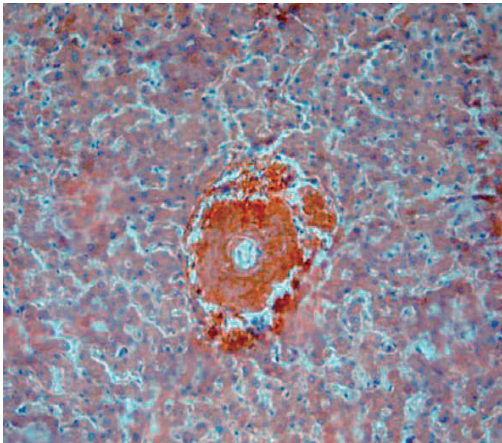


Рисунок 4. – Амилоидоз печени: инфильтрация амилоидом артерии. Окр.: конго красным. $\times 200$

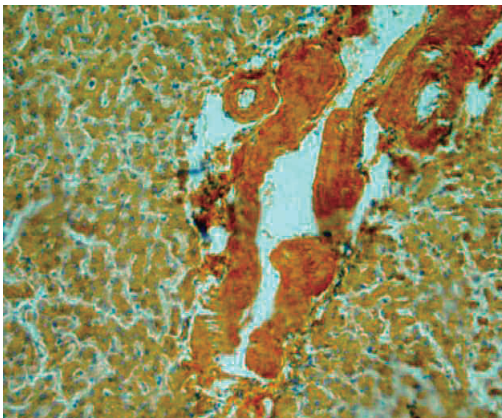


Рисунок 5. – Амилоидоз печени: инфильтрация амилоидом сосудов и протоков портального тракта. Окр.: конго красным. $\times 200$

При первичном амилоидозе печень была вовлечена в процесс в 90,0% наблюдений, при вторичном – только в 47,8% случаев, что статистически достоверно (difference test $p = 0,0462$), согласуется с литературными данными [1]. Поражение лишь портальных трактов отмечено в 62,5% наблюдений первичного амилоидоза и в 83,3% – вторичного амилоидоза. Диффузное поражение печени имело место в 37,5% случаев при первичном, и 16,7% – при вторичном амилоидозе.

В надпочечниках амилоид локализовался преимущественно в сосудах коркового слоя. Клинико-морфологические проявления болезни Аддисона не отмечены.

Сердце при амилоидозе представлялось увеличенным в размерах. Амилоид определялся в строме мышечной оболочки сердца, а также в сосудах миокарда и эпикарда. Частота поражения сердца при первичном амилоидозе составила 60,0%, при вторичном – только 21,7% (difference test $p=0,2$). Изолированного поражения сердца нами не отмечено. По данным литературы, частота амилоидоза сердца составляет 60-90%, изолированного поражения сердца – 5% [2].

В поджелудочной железе амилоид локализовался преимущественно в артериях; в островках Лангерганса он не обнаружен.

В кишечнике амилоид располагался преимущественно в стенках сосудов и по ходу ретикулярных и коллагеновых волокон в подслизистом слое и в меньшей степени – в сосудах слизистой и мышечной оболочек кишечника, в легких – в стенках легочных артерий и вен, в околоушной слюнной железе – в сосудах, в стенках протоков и в строме.

При сличении патологоанатомического и клинического диагнозов установлено, что совпадение имело место только в 15 (48,4%) наблюдениях (из них в 4 случаях амилоидоз выставлялся в предположительной форме). Два пациента, страдавших амилоидозом, умерли на дому, и в доступной нам медицинской документации амилоидоз не упоминался. В 16 (51,6%) случаях имело место расхождение диагнозов. В качестве ошибочных клинических диагнозов выставлялись: хронический пиелонефрит (в 5 случаях), хронический нефротический синдром (3), хронический пиелонефрит в сочетании с подагрой (1), хронический пиелонефрит в сочетании с диабетической нефропатией (1), тубуло-интерстициальный нефрит (1), хронический гломерулонефрит (1), диабетическая нефропатия (1), хронический остеомиелит (1), сепсис (1), хроническая ИБС (1). Таким образом, в большинстве случаев с ошибочным клиническим диагнозом предполагалась патология почек, но нозологический диагноз оказался не установленным. Таким образом, своевременное выявление амилоидоза

за представляет значительные трудности. Это связано с низкой распространенностью данного заболевания и, следовательно, недостаточной настороженностью врачей, а также отсутствием каких-либо патогномичных симптомов и синдромов, свойственных только амилоидозу. Клинические проявления амилоидоза вариабельны и зависят от того, какие органы и в какой степени вовлечены в патологический процесс. Амилоидоз следует подозревать при наличии нефротического синдрома, хронической почечной недостаточности, выраженной сердечной недостаточности, синдрома мальабсорбции или полиневропатии неясной этиологии. Вероятность амилоидоза увеличивается при наличии гепато-, и спленоmegалии [1, 2]

Выводы

Ранняя диагностика и сроки начала терапии амилоидоза зависят от своевременной диагностики заболеваний, приводящих к образованию в разных органах аномального белково-полисахаридного комплекса (амилоида). Амилоидоз

сложнее заподозрить и предположить, чем верифицировать и подтвердить. В 81,3% нераспознанных случаев амилоидоз протекал под клинической маской почечной патологии. Биопсия почек является наиболее эффективным способом диагностики амилоидоза, поскольку почки наиболее часто и интенсивно (97,0%) вовлекаются в процесс.

Амилоидоз печени встречается реже по сравнению с амилоидозом почек, причем во всех случаях он сопровождается вовлечением в процесс других органов. В большинстве случаев амилоид локализуется только в структурных компонентах портальных трактов, вследствие чего клинические проявления минимальные и неспецифические. Клинико-морфологические проявления гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии возникают при интралобулярном и диффузном характере поражения. Биопсия печени целесообразна при наличии гепато-, спленоmegалии без предшествующего «печеночного» анамнеза и одновременном отсутствии нефротического синдрома.

References

1. Mihaleva, L. M. Gistologicheskie i immunogistohimicheskie issledovaniya v diagnostike amiloidoza pečeni [Histological and immunohistochemical studies in the diagnosis of amyloidosis of the liver] / L. M. Mihaleva, Z. V. Gioeva, K. Ryoken // Arhiv patologii. – 2015. – № 4. – S. 11-16. (Russian)
2. Nonka, T. G. Vozmozhnosti diagnostiki i lechenija amiloidoza serdca [The possibilities of diagnosis and treatment of amyloidosis of the heart] / T. G. Nonka, A. N. Repin // Klinicheskaja medicina. – 2015. – № 4. – S. 66-70. (Russian)
3. Sheptulina, A. F. Pacientka 54 let s kozhnym zudom i gemorragicheskoj syp'ju [A 54-year-old patient with skin pruritus and hemorrhagic rash] / A. F. Sheptulina, T. P. Nekrasova, V.

- T. Ivashkin // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii. – 2015. – № 6. – S. 110-117. (Russian)
4. Baker, K. R. The amyloidosis: clinical features, diagnosis and treatment / K. R. Baker, L. Rice // Methodist DeBakey Cardiovasc. J. – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. 3-7.
5. Makhlof, H. R. Globular hepatic amyloid: an early stage in the pathway of amyloid formation: a study of 20 new cases / H. R. Makhlof, Z. D. Goodman // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol. 31, № 10. – P. 1615-1621.
6. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis / J. D. Sipe [at al.] // Amyloid. – Vol. 29, № 4. – P. 221-224.

Поступила: 14.04.2017

Принята к печати: 19.04.2017