

УДК 616.12-003.821

ДВА СЛУЧАЯ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА

Макухин Валерий Валентинович – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия

Веселенко Марина Игоревна – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Одноволов Олег Тимофеевич
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Трегубов Виталий Германович – д.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия

Гаркуша Екатерина Сергеевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия

Сентюрин Элеонора Владимировна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Чирва Тамара Александровна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Шубитидзе Иосиф Зурабович
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

В статье приведено описание двух случаев
амилоидоза с поражением сердца.

Ключевые слова: АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА,
ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

UDC 616.12-003.821

TWO CASES OF HEART AMYLOIDOSIS

Makukhin Valeriy Valentinovich – MD
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;
SBEA HPE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia

Veselenko Marina Igorevna – MD
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Odnovolov Oleg Timofeevich
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Tregubov Vitalii Germanovich
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;
SBEA HPE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia

Garkusha Ekaterina Sergeevna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;
SBEA HPE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia

Sentyurina Eleonora Vladimirovna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Chirva Tamara Alexandrovna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Shubitidze Iosif Zurabovich
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

The article presented two cases of the heart injury
amyloidosis.

Key words: HEART AMYLOIDOSIS, DIASTOLIC
HEART FAILURE

Амилоидоз – это группа заболеваний, при которых в одном или нескольких органах наблюдается отложение амилоида – особого белка фибриллярной структуры. У человека описаны более 20 различных белков-предшественников амилоида, способных депонироваться в фибриллярном матриксе определенных тканей [1]. В 1842 г. К. Рокитанский применил термин «амилоид» при описании увеличенной печени и селезенки у больных с хроническими заболеваниями при так называемой сальной болезни. В 1854 г. Р. Вирхов использовал йод для окрашивания и выявления на светооптическом уровне вещества, откладывающегося в тканях у больных туберкулезом, сифилисом, актиномикозом [2].

В экономически развитых странах чаще встречаются три основных типа поражающих сердце амилоидоза: амилоидоз легких цепей (AL), сенильный системный амилоидоз (SSA) и семейный амилоидоз (FAP), последний чаще всего является результатом мутации транстиретина. В развивающихся странах наиболее распространен вторичный амилоидоз (AA), возникающий как следствие хронических инфекций и их неэффективного лечения. У лиц пожилого возраста встречается изолированный амилоидоз предсердий (IAA). Гораздо реже выявляются варианты амилоидоза, не связанные с мутацией транстиретина, а в результате мутации фибриногена, апопротеина и джелсолина. Некоторыми учеными выделяется амилоидоз A β 2M, ассоциированный с гемодиализом, а также ATTR-амилоидоз, включающий в себя две формы – семейный и системный старческий амилоидоз. Эти редкие типы заболевания могут привести к значительному поражению сердца [1, 3, 4, 7].

Сердце является доминирующим органом-мишенью при системном амилоидозе, но при некоторых формах заболевания встречается его изолированное поражение. У пациентов с амилоидозом, подтвержденным некардиальной биопсией, вовлечение сердца подтверждается или положительными результатами биопсии миокарда, и/или увеличением

толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) (межжелудочковой перегородки >12 мм) при отсутствии артериальной гипертензии или других возможных причин истинной гипертрофии ЛЖ [1].

Важным вопросом является ранняя диагностика амилоидоза, так как при наличии клинически значимых поражений сердца прогноз крайне неблагоприятен в связи с быстрым прогрессированием заболевания. При отсутствии адекватного лечения утолщение стенок миокарда у больных с AL-амилоидозом может значительно прогрессировать – до 1,45–2,16 мм/мес. и приводить к развитию застойной сердечной недостаточности и смерти в течение 6 месяцев [1]. При поздней диагностике общая тяжесть состояния этих пациентов не позволяет проводить им современное эффективное лечение (интенсивная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, трансплантация органов: сердца, печени или почек). Точное типирование амилоидных отложений имеет первостепенное значение для назначения соответствующей терапии. Тип амилоида, степень вовлечения органа в патологический процесс, а также отдельные мутации определяют варианты лечения, которое может осуществляться только в специализированных отделениях, имеющих определенный опыт диагностики и лечения этого заболевания [1].

AL-амилоидоз (первичный, идиопатический амилоидоз) встречается примерно одинаково часто у мужчин и женщин, как правило, в возрасте старше 50 лет. Основой развития AL-амилоидоза является дефект моноклональных популяций плазматических или В-клеток костного мозга, которые начинают продуцировать аномальный парапротеин, обладающий амилоидогенностью. Предшественники AL-амилоида – легкие цепи моноклонального иммуноглобулина (чаще λ -, реже κ -типов). Установлено, что субъединицы AL-фибриллярного белка состоят в основном из переменных участков легких цепей. Часто наблюдаемые замены отдельных аминокислот в переменных участках обуславливают

дестабилизацию этих молекул, повышая вероятность образования фибрилл амилоида [5, 8]. При этом дискразия плазматических клеток подобна той, которая наблюдается при множественной миеломе, но отличается от нее. Миелома может сопутствовать AL-амилоидозу в 10–15 % случаев как отдельное, параллельное заболевание плазматических клеток и предвещает плохой прогноз [1].

Основные органы-мишени при AL-амилоидозе: сердце (60–90 %), почки (74 %), печень (27 %), периферическая нервная система (22 %) и вегетативная нервная система (18 %). Синдром карпального канала (сдавление срединного нерва отложениями амилоидных масс в области карпальной связки) встречается в 20 % случаев и может быть первой манифестацией заболевания в течение многих лет. У большинства пациентов (69 %) при AL-амилоидозе в патологический процесс вовлечены несколько органов. Кардиальные симптомы имеют около 20 % этих больных, и примерно в 5 % случаев встречается изолированное поражение сердца [1]. При отложении амилоида в сосудах, особенно в мелких сосудах миокарда, может появиться симптоматика классической стенокардии напряжения. Наличие амилоидоза сердца указывает на наихудший прогноз по сравнению с поражением других органов. Средняя выживаемость таких больных составляет 13 месяцев без лечения и может увеличиваться до 17 месяцев при постоянном приеме мелфалана и преднизолона, а при наличии симптомов сердечной недостаточности – около 6 месяцев. Только у 5 % больных отмечают выживаемость до 10 лет [1]. Биопсия костного мозга необходима для того, чтобы определить процент плазматических клеток и наличие множественной миеломы. При AL-амилоидозе он обычно составляет 5–10 %, иногда до 20 % (в норме ≤ 4 %). Плазматические клетки продуцируют иммуноглобулины κ - или λ -изотипов, которые могут быть выявлены примерно у 92 % пациентов. Существует преобладание легких цепей λ над κ в соотношении 3:1 при AL-амилоидозе [1], а при миеломе

обычно наблюдается обратное соотношение (2:3). У больных с AL-амилоидозом число плазматических клеток, степень их клональности, количество легких цепей и их изотипов связаны с выживаемостью. Прогноз при AL-амилоидозе неблагоприятный.

При сенильном системном амилоидозе (SSA) белком-предшественником является немутантный транстиретин, который откладывается, преимущественно, в сердце. Варианты старческого амилоидоза – диффузные интерстициальные фибриллярные отложения в миокарде, мультифокальный массивный амилоидоз миокарда, диффузный интерстициальный сетчатый (псевдогипертрофический) кардиальный амилоидоз, амилоидоз коронарных артерий (мультинодулярный стенозирующий коронарный амилоидоз) и амилоидоз аорты. Поражение сердца при старческом амилоидозе клинически часто не проявляется [6]. В целом заболевание, не имеющее патогномоничных симптомов, протекает под маской самых различных состояний, и его принимают за гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) или ишемическую болезнь сердца (ИБС). Чаще всего SSA – болезнь мужчин старше 65 лет, у лиц старше 80 лет его распространенность колеблется от 25 до 35 %. В редких случаях заболевание начинается у пациентов в молодом возрасте, они, как правило, нуждаются в пересадке сердца [1].

Как следует из названия, эта форма амилоида действительно имеет системное распространение. Кроме сердца и легких, SSA находят также в желудочно-кишечном тракте, печени, селезенке и эндокринных железах, а также в костном мозге и языке. Поражение почек встречается реже, но нарушение их функции может возникать на более поздних стадиях заболевания, когда сердечный выброс очень низкий. Основное проявление заболевания – почти всегда застойная сердечная недостаточность. По данным аутопсии, у 22–36 % людей старше 80 выявляют отложения амилоида в миокарде, но этого, как правило, недостаточно, чтобы влиять

на сердечную деятельность. SSA имеет медленно прогрессирующее течение, и средняя выживаемость составляет 7,5 лет, в сравнении с 15 месяцами у больных с AL-амилоидозом, при одинаковой степени утолщения стенок ЛЖ. Заболевание следует заподозрить у пожилых пациентов мужского пола с необъяснимым утолщением стенок ЛЖ, выявленным методом эхокардиографии и клинической картиной недостаточности обоих желудочков. Вольтаж электрокардиографии (ЭКГ) может быть нормальным; часто регистрируются фибрилляция / трепетание предсердий или нарушение проводимости, требующее установки постоянного кардиостимулятора [1].

Семейный амилоидоз – группа аутосомно-доминантных заболеваний, связанных с мутацией в генах белков-предшественников. Мутантные белки, в отличие от обычных белков, нестабильны и при определенных условиях могут преципитировать в фибриллярные структуры. Обычно FAP (несмотря на его наследственную природу) проявляется только к середине жизни. Для установления диагноза может быть полезен семейный анамнез неврологических заболеваний, сердечной недостаточности или преждевременной смерти, хотя часто это спонтанные случаи, и в предыдущих поколениях был пропущен или поставлен неправильный диагноз [6].

В отличие от сенильного амилоидоза, который, преимущественно, встречается у мужчин, изолированный амилоидоз предсердий (IAA) чаще наблюдается у пожилых женщин. Причина такого гендерного распределения остается невыясненной. Реже IAA может встречаться у молодых больных с пороками сердца и у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Линейные амилоидные депозиты под эндокардом чаще откладываются в левом предсердии, что может усиливать гетерогенность кардиомиоцитов и способствовать развитию постоянной формы ФП. Белком-предшественником при IAA является

предсердный натрийуретический пептид. Данный тип амилоидоза не является системным и не имеет большого клинического значения, за исключением возможного развития мерцательной аритмии. Однако роль амилоидных отложений в развитии и поддержании ФП нуждается в дальнейшем изучении [1].

Вторичный амилоидоз АА – один из наиболее распространенных системных амилоидозов. Его развитие часто ассоциируется с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, бронхит, лепра, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, опухоли, в том числе гематологические (лимфомы, лимфогранулемаз), хронические заболевания кишечника (болезнь Крона). АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника – специфического острофазового белка (у человека имеется несколько его молекулярных форм), близкого по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку, который продуцируется в ответ на воспаление. Это, вероятно, объясняет, почему амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях развивается только у части больных, несмотря на повышенную выработку этого острофазового белка [5]. Среди органов-мишеней АА чаще поражаются почки, реже – печень, селезенка и кишечник. В недавно опубликованном крупном исследовании анализировались результаты аутопсии пациентов, страдавших ревматоидным артритом, и показано, что отложение амилоида, часто клинически бессимптомное, и субклиническое поражение сердца встречаются так же часто, как и поражение почек. Существуют данные о том, что пятилетняя выживаемость пациентов с амилоидозом ревматической этиологии, у которых сердце вовлечено в патологический процесс, составляет 31,3 % при 63,3 % – у больных с непораженным сердцем.

Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом, развивается у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся в течение длительного времени на гемодиализе. Патогенез связан с отложением β 2-микроглобулинов подвида $A\beta$ 2M, которые не фильтруются через большинство диализных мембран современного типа и задерживаются в организме. Уровень β 2-микроглобулина в сыворотке больных на длительном гемодиализе повышается в 20–70 раз, что служит основой для развития амилоидоза. Белок может накапливаться как вследствие нарушения функции почек, так и неэффективного гемодиализа [1]. Основными органами-мишенями являются кости, периартикулярные ткани, реже отмечают поражение миокарда, перикарда и клапанов сердца. Известно, что трансплантация почек нормализует концентрацию β 2-микроглобулина.

Диагностика поражения сердца амилоидозом состоит из трех этапов. На начальном этапе (этап I) следует заподозрить наличие заболевания (что часто может быть затруднено из-за многочисленных, неспецифических и системных симптомов) и гистологически подтвердить присутствие амилоида. На II этапе подтверждается, что сердце вовлечено в патологический процесс. И, наконец, необходимо определить точный тип амилоида (этап III), так как от этого зависят лечение и прогноз больного. Классические признаки иногда позволяют заподозрить наличие амилоидоза. Макроглоссия является практически патогномоничной для AL-амилоидоза (при отсутствии акромегалии, микседемы), но встречается примерно только в 10 % случаев. Периорбитальная пурпура («глаза енота / панды») – следствие хрупкости сосудов, наряду с более серьезными кровотечениями, наблюдается примерно у трети пациентов с AL-амилоидозом.

Начальные исследования при подозрении на амилоидоз должны включать анализ сыворотки крови и мочи на наличие моноклональных

иммуноглобулинов, в дополнение к стандартным анализам крови (общий анализ крови, мочевины, электролиты, печеночные пробы, показатели свертываемости, глюкоза крови, тиреоидные гормоны). В большинстве случаев при рутинном скрининге электрофорез белков сыворотки не выявляет моноклональные группы клеток в связи с небольшим количеством циркулирующих в крови парапротеинов или их фрагментов. Иммунофиксация – гораздо более чувствительный метод, который должен проводиться всем при подозрении на амилоидоз (чувствительность метода при AL-амилоидозе – 71 % (сыворотка) и 84 % (моча)). Тем не менее, даже с иммунофиксацией, в 20 % случаев парапротеины не выявляются.

В настоящее время количественное определение сывороточных κ и λ свободных легких цепей (FLC) стало установленным стандартом в диагностике, прогнозе и последующем наблюдении при AL-амилоидозе. Чувствительность этого теста для выявления парапротеина в 10 раз выше иммунофиксации. Как правило, он дает возможность выявить заболевание, даже если результат иммунофиксации отрицательный. Однако эта методика не является специфичной для AL-амилоидоза, так как моноклональные FLC обнаруживаются примерно у 50 % пациентов с моноклональной гаммапатией и практически у всех больных с миеломой, нормальное количество FLC подтверждает маловероятность диагноза «AL-амилоидоза» [1].

При подозрении на AL-амилоидоз биопсия костного мозга является обязательной для определения процента плазматических клеток. Пул моноклональных плазматических клеток выявляется примерно у 84 % пациентов с AL-амилоидозом при использовании иммунофлуоресцентного метода. Значительное повышение числа плазматических клеток в пунктате (>20 %) свидетельствует о сосуществовании миеломы. При отрицательных результатах FLC-анализа и биопсии костного мозга, особенно при

отсутствии моноклональных групп клеток при иммунофиксации, необходимо начинать поиск других форм амилоидоза.

Формальный диагноз обнаружения амилоида требует проведения биопсии тканей с последующим окрашиванием образцов конго красным (фибриллы амилоида дают двойное лучепреломление при просмотре в поляризованном свете). Биопсию следует проводить из легкодоступных, безопасных и, вероятно, вовлеченных в патологический процесс тканей. Как правило, это подкожная жировая клетчатка передней брюшной стенки (капилляры подкожной клетчатки часто поражаются амилоидом) [1], но могут быть почки, сердце, периферические нервы, слюнные железы, печень, слизистая желудка, кишечника, десны или костный мозг. Если производится биопсия пораженного органа, то частота положительных результатов достигает 90 %, и чем больше инфильтрация амилоидом основного органа-мишени, тем повышается возможность его обнаружения в других местах. Иногда отложения амилоида находят случайно, например, в тканях карпального канала при выполнении процедуры декомпрессии или в костном мозге при диагностике неспецифических гематологических аномалий. В таких случаях тщательный поиск системного заболевания является обязательным. В настоящее время существует возможность определять антитела к наиболее известным белкам амилоидных фибрилл (наиболее чувствительный метод диагностики для АА-амилоида, в меньшей степени – для AL-амилоида).

Для оценки распределения амилоида в организме в последние годы используют метод сцинтиграфии с меченым сывороточным Р-компонентом амилоида. Р-компонент содержится в небольшом количестве (5–10 %) в амилоиде всех типов. Радиоактивный изотоп, введенный больному амилоидозом, специфически обратимо связывается с амилоидными отложениями и визуализируется количественно на серии сцинтиграмм. Данная методика наиболее информативна для выявления

поражения печени, почек, селезенки, примерно в 30 % случаев – поражения костного мозга и наименее информативна для диагностики амилоидоза сердца из-за медленного прохождения крови через эндотелий капилляров миокарда. Дополнительным преимуществом этой методики является возможность оценить эффективность лечения [1]. В настоящее время этот тест доступен только в Национальном центре амилоидоза в Лондоне.

Поражение сердца амилоидом чаще встречается при AL, SSA или IAA, реже – в случае мутации джелсолина. Практически у всех больных поражается миокард, реже эндо- и перикард. В миокарде амилоид откладывается между миофибриллами, сдавливая интрамуральные артерии и артериолы; амилоид может также откладываться в синусовом и атриовентрикулярном узлах, в пучке Гиса, на клапанах сердца. Миокард утолщается, становится ригидным («резиновый» миокард) [5]. Вследствие резкого утолщения стенок сердца оно внешне несколько напоминает гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП). В результате страдают и систолическая и диастолическая функции, уменьшается сердечный выброс, появляются симптомы сердечной недостаточности. По степени выраженности диастолическая дисфункция ЛЖ напоминает таковую при сдавливающим перикардите, а само поражение сердца амилоидозом представляет собой типичный вариант рестриктивной кардиомиопатии. Приблизительно у 23 % больных недостаточность кровообращения является первым признаком заболевания и затем быстро прогрессирует, являясь причиной смерти [1].

Клинические признаки поражения сердца: одышка, отеки, аритмии, головокружения, потери сознания, разнообразные боли в области сердца, сердцебиение. В 1/3 случаев больные жалуются на загрудинные боли, но на секции поражение основных стволов коронарных артерий находят редко. Синкопальные состояния представляют собой нередкое проявление

кардиопатического амилоидоза и являются следствием неспособности сердца увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке из-за рестрикции ЛЖ, поражения предсердий и/или снижения кровотока по коронарным артериям, а также из-за возникающих тахиаритмий или резкой брадикардии, постуральной гипотензии, сопутствующей нейропатии и являются прогностически неблагоприятным признаком – абсолютное большинство таких пациентов погибает внезапно в течение года от начала симптоматики [1].

Поражение сердца при сенильном амилоидозе клинически часто не проявляется, заболевание (не имея патогномоничных симптомов) протекает под маской самых различных состояний и, чаще всего, принимается за ГКМП или ишемическую болезнь сердца [9].

На ЭКГ низкий вольтаж (в стандартных отведениях $<0,5$ мВ, в грудных отведениях $<1,0$ мВ) регистрируется примерно в 46–71 % случаев AL-амилоидоза и часто при наследственных формах заболевания. При сенильном амилоидозе вольтаж ЭКГ может оставаться нормальным. Сохранный ЭКГ-вольтаж и в редких случаях вольтаж, свидетельствующий о наличии гипертрофии миокарда, могут иногда наблюдаться у больных с выраженными отложениями амилоида. Это может быть связано с уже существующей гипертрофией ЛЖ и соответствующими изменениями ЭКГ, возникшими вследствие предшествующей артериальной гипертензии.

«Псевдоинфарктная» кривая чаще встречается у больных с AL-амилоидозом: патологический зубец Q обычно регистрируется в грудных отведениях ЭКГ (V1-V3), но иногда – в нижних отведениях (II, III и AVF). Формирование зубцов Q связывают с наличием фиброза и разобщением проводящих волокон миокарда отложениями амилоида. Удивительно, но ритм при этом чаще синусовый; ФП и поражение проводящей системы возникают по мере прогрессирования заболевания.

Это может объясняться тем, что при обширном поражении предсердий в них остается недостаточно миокарда для поддержания ФП. В тяжелых случаях, даже при синусовом ритме, в предсердиях могут формироваться тромбы из-за электромеханической диссоциации предсердий. Возникновение ФП может привести к быстрому ухудшению клинического течения заболевания с повышением риска тромбоэмболических осложнений. Описаны также желудочковые нарушения ритма, удлинение интервала QT, нарушения проводимости [1].

Недавно для определения прогноза заболевания стали использовать биомаркеры – NT-proBNP и тропонины. Как и в случае с применением NT-proBNP при сердечной недостаточности, лучше всего использовать этот биомаркер для исключения заболевания. Palladini и соавт. показали, что у больных с поражением сердца при AL-амилоидозе концентрация NT-proBNP всегда выше – 55 пмоль/л [13]. Ими было также отмечено, что при эффективной химиотерапии у больных уровень NT-proBNP быстро снижается, а его 30 % снижение сопровождается улучшением прогноза [10]. Выявление тропонина T или I связывают со снижением выживаемости больных, по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось повышения этих показателей.

Рентгенограмма органов грудной клетки малоинформативна даже тогда, когда отложения амилоида уже найдены в других органах, поскольку размеры сердца при этом чаще нормальные, особенно на начальных стадиях заболевания. Нередко можно выявить плевральный выпот, появление которого может быть связано с заболеваниями плевры или сердечной недостаточностью.

При проведении двухмерной эхокардиографии определяется утолщение стенок левого (часто и правого) желудочка (это связано с инфильтрацией миокарда амилоидом, а не гипертрофией миоцитов), клапанов, папиллярных мышц, межпредсердной перегородки. Полости ЛЖ

расширены редко, предсердия большие и неподвижные («глаза совы»). Умеренная дисфункция клапанов встречается довольно часто, тяжелая – редко. Тромбы могут обнаруживаться в любой камере сердца, но в большинстве случаев они выявляются в предсердиях [9]. Часто диагностируется небольшой выпот в полость перикарда. Весьма характерны свойственные рестриктивному типу диастолической дисфункции увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E), которая значительно преобладает над таковой в период систолы предсердий ($E/A >1,5$), и укорочение периода замедления скорости раннего наполнения. С помощью пульсового тканевого доплера по длинной оси обнаруживают желудочковую дисфункцию на ранних стадиях болезни, пока еще отсутствуют изменения фракции выброса [4]. Проведение исследования в динамике позволяет диагностировать ухудшение диастолической функции по мере прогрессирования заболевания. Изменения, выявленные по результатам эхокардиографии, неспецифичны и не дают возможности установить диагноз и дифференцировать тип амилоидоза. Сочетание эхокардиографических особенностей и клинических признаков, как правило, при низком вольтаже ЭКГ позволяет с высокой вероятностью заподозрить амилоидоз среди других заболеваний.

В настоящее время установлена роль магниторезонансной томографии (МРТ) в диагностике амилоидоза сердца. При МРТ сердца выявляют субэндокардиальное накопление гадолиния, которое имеет высокую чувствительность и специфичность, особенно для AL-амилоидоза, но при этом не является предиктором выживаемости больных [1].

Биопсия миокарда производится в случаях, когда существуют подозрения на амилоидоз из неинвазивных тестов, но при проведении биопсии других тканей отложения амилоида не выявлены. Этот метод

может также быть полезен для больных с установленным диагнозом системного амилоидоза и наличием сопутствующей кардиальной патологии (аортальный стеноз или тяжелая артериальная гипертензия), которая может быть причиной истинной гипертрофии ЛЖ. Однако рутинное проведение эндомикардиальной биопсии не рекомендуется в большинстве случаев амилоидоза, подтвержденного результатами биопсии других тканей, так как выявление утолщения стенок ЛЖ при эхокардиографии делает вовлечение сердца весьма вероятным. Нормальная толщина стенки с нормальной фракцией выброса является прогностически хорошим признаком, даже если небольшое количество амилоида будет выявлено при биопсии [1].

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработана классификация амилоидоза сердца, основанная на степени вовлечения сердца в патологический процесс:

1-я стадия: нет симптомов или признаков амилоидоза при биопсии или неинвазивном обследовании;

2-я стадия: бессимптомное вовлечение сердца, подтвержденное с помощью биопсии или неинвазивного тестирования (например, толщина стенки ЛЖ $>1,2$ см при отсутствии предшествующей артериальной гипертензии (АГ) или порока сердца или низкий вольтаж ЭКГ без видимой причины);

3-я стадия: компенсированное симптомное поражение сердца;

4-я стадия: декомпенсированная кардиомиопатия.

Выявление белка-предшественника определяет тип амилоида. Присутствие свободных κ и λ легких цепей в сыворотке крови или моче в сочетании с дискразией плазматических клеток указывает на наличие AL-амилоида, но может также наблюдаться при моноклональной гаммапатии и миеломе. Если патологическое соотношение свободных легких цепей отсутствует, то следующим этапом должно быть проведение биопсии с

иммуногистохимическим подтверждением наличия производных транстиретина. Анализ ДНК (проводится в Национальном центре амилоидоза в Лондоне) главным образом используется, чтобы различать более диагностически редкие наследственные формы AL-амилоидоза [1]. Если мутации транстиретина не выявлены, а присутствует немутантный транстиретин, диагностируют сенильный системный амилоидоз. Наконец, определение аминокислотной последовательности белка амилоидных волокон – это метод, посредством которого могут быть идентифицированы гены, связанные с наследственным амилоидозом.

Важные моменты в диагностике амилоидоза сердца:

- амилоидоз следует заподозрить при наличии системных проявлений заболевания;
- следует обратить внимание на классические признаки («глаза панды», макроглоссия и кожные проявления), однако, они часто отсутствуют;
- пациенты должны быть идентифицированы как можно раньше, чтобы была возможность использовать все варианты лечения;
- тип амилоида должен быть правильно определен;
- необходимо проанализировать семейный анамнез;
- ЭКГ и эхокардиография являются неотъемлемой частью первичного диагноза, учитывая сочетание низкого вольтажа и гипертрофии миокарда;
- необходим гистологический диагноз;
- желательно получить экспертное мнение специалиста, занимающегося проблемой амилоидоза.

Заболевания, с которыми следует дифференцировать амилоидоз сердца:

- болезнь Фабри;

- микседематозная кардиомиопатия;
- ГКМП;
- гипертензивное сердце;
- гемохроматоз;
- идиопатическая рестриктивная кардиомиопатия;
- стеноз аорты или обструкция выносящего тракта ЛЖ;
- гликогенозы;
- саркоидоз;
- злокачественные инфильтративные заболевания.

Лечение амилоидоза должно быть направлено на уменьшение синтеза предшественников, из которых строится белок амилоида. Если при AL-амилоидозе сохраняется пролиферация клона плазматических клеток, вырабатывающих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов, прогрессирование болезни продолжается. Цель терапии заключается в ликвидации ответственного клона плазматических клеток с помощью внутривенного введения высоких доз цитостатика мелфалана [4] с последующей аутологической трансплантацией стволовых клеток. Однако следует помнить о высокой смертности при использовании данного метода лечения [1].

Предикторами неблагоприятного исхода являются наличие сердечной недостаточности (СН), синкопальных состояний, нарушений ритма, почечной недостаточности и вовлечение в патологический процесс двух и больше висцеральных органов. В этих случаях трансплантация стволовых клеток не показана. Существуют противоположные точки зрения по проблеме трансплантации сердца. С одной стороны, эффективность метода при AL-амилоидозе низкая ввиду развития амилоидных отложений в трансплантате, с другой – получены данные о положительном эффекте лечения и улучшении прогноза после трансплантации сердца в сочетании с трансплантацией стволовых клеток и

химиотерапией с применением высоких доз мелфалана и дексаметазона [1]. Однако высокие дозы мелфалана могут быть токсичны (среди отдаленных последствий его применения возможно развитие острого лейкоза или миелодиспластического синдрома), поэтому применяют различные интермиттирующие схемы полихимиотерапии. Среди них – применение талидомида / леналидомида отдельно или в комбинации с химиотерапией, ритуксимаба (противоопухолевых антител, направленных на антиген CD20) у больных с CD20-положительным клоном и использование новых агентов, включая протеасомный ингибитор бортезомиб. Однако в настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность двух последних препаратов. Данные исследования, основанного на измерении уровня NT-proBNP во время проведения химиотерапии, свидетельствуют об улучшении сердечной деятельности при AL-амилоидозе, которое ассоциируется с уменьшением циркулирующих амилоидогенных предшественников [10]. Лечение длительное и должно проводиться под наблюдением квалифицированных специалистов – гематолога и кардиолога.

Для лечения семейного амилоидоза, вызванного мутациями транстиретина, фибриногена или аполипопротеина, применяют трансплантацию печени, чтобы удалить источник мутантного белка. При необходимости производится трансплантация пораженного органа, включая сердце и почки [1].

В случае SSA, IAA или AA-амилоидоза доказанной специфической терапии не существует, хотя клинические испытания перспективных соединений продолжаются. Для AA-амилоидоза единственным способом является лечение основного (воспалительного или инфекционного) заболевания.

Симптоматически назначают лекарственные средства для лечения сердечной недостаточности. Основой лечения являются диуретики.

Нарушение диастолической функции по рестриктивному типу и поражение вегетативной нервной системы могут приводить к выраженной брадикардии и ортостатической гипотензии, что ограничивает применение β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Постоянную кардиостимуляцию используют при нарушениях проводимости. Применение α -агонистов (мидодрин) и ношение эластических чулок способствуют уменьшению проявления постуральной гипотензии, связанной с автономной нейропатией. Дигоксин применяют в редких случаях, только у больных с ФП для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), так как описана его способность связываться с амилоидом, что сопровождается повышенной чувствительностью к препарату с быстрым развитием токсического эффекта. При наличии аритмий при AL-амилоидозе показана терапия антикоагулянтами из-за высокой вероятности развития тромбоэмболических осложнений (частое образование тромбов в левом предсердии или в ушке левого предсердия) [1].

Представляем два собственных случая амилоидоза с поражением сердца.

Пациентка К., 59 лет, в ноябре 2013 г. была экстренно доставлена в кардиологическое отделение с жалобами на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки стоп и голеней.

Из анамнеза выяснено, что в течение четырёх лет беспокоили боли в грудной клетке, расцениваемые как стенокардия в пределах II ФК. Обследовалась в поликлинике, боли снимала корвалолом. В июле 2013 года выставлялся диагноз инфаркта миокарда. С того же времени отмечает появление: одышки при нагрузке, кашля, отеков нижних конечностей. Назначенные препараты регулярно не принимала. В течение последних двух недель у пациентки выросла одышка, возобновились ангинозные

боли, увеличились периферические отеки, по поводу чего она была госпитализирована в центральную районную больницу (ЦРБ) с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК, ПИКС, ХСН 2Б, двусторонний гидроторакс, нефропатия». В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и прогрессированием явлений ХСН была переведена в кардиологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2).

В анамнезе жизни патологию со стороны других органов и систем отрицает. Обращает на себя внимание аллергия на некоторые лекарственные препараты в виде крапивницы. Туберкулез, хронические воспалительные заболевания отрицала, профессиональных вредностей не отмечала.

При объективном осмотре состояние тяжелое: одышка в покое. Пациентка нормостенического телосложения, обычного питания. Кожные покровы бледные, умеренный акроцианоз. Отечность нижних конечностей до середины голеней. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

Температура тела 36,3°C. Перкуторно левая граница сердца по левой среднеключичной линии. Аускультативно: тоны сердца ритмичны, I тон ослаблен, выслушивается систолический шум на верхушке, аорте. Артериальное давление – 80/60 мм рт. ст. Пульс 105 уд./мин, ритмичен. Частота дыхания 24 в минуту. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, притуплен в нижних отделах с обеих сторон, дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, рассеянные влажные хрипы в нижних отделах с двух сторон. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, умеренно вздут, безболезненный. Печень увеличена, выступает из-под нижнего края реберной дуги на 1 см, край печени эластичный, ровный, несколько уплотнен. Кишечник при пальпации безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

В лабораторных анализах крови выявлены: умеренный лейкоцитоз 12,2 Г/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) – 271 мг/л, умеренное повышение тропонина Т – 0,21 нг/мл, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) – 7,2 г/л, Д-димера – 0,95 мкг/мл, мочевины – 11,6 ммоль/л, снижение общего белка – 59 г/л, гипоальбуминемия – 27 г/л.

В общеклиническом анализе мочи выявлен белок – 6,9 г/л, удельный вес мочи – 1025 г/л, микроскопия осадка – эритроцитурия, лейкоцитурия, гиалиновые цилиндры.

На ЭКГ при поступлении – ритм синусовый с ЧСС – 87 в минуту. Низкий вольтаж (0,2–0,3 мВ) во всех стандартных и усиленных от конечностей отведениях. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Неполная блокада правой ножки. Отсутствие нарастания зубца R в V1-V4 (что было оценено как рубцовые изменения в передней стенке).

На ЭхоКГ определялись: нормальные размеры полостей сердца, утолщение межжелудочковой перегородки (1,5 см), фракция изгнания 49 % с гипокинезом передне-перегородочной области, диастолическая дисфункция ЛЖ, наличие жидкости в полости перикарда с сепарацией листков до 1,0 см, клапанный аппарат без видимой патологии, умеренная митральная и лёгкая трикуспидальная недостаточность. В полости левого желудочка определялся эффект спонтанного контрастирования.

Обзорная рентгенограмма грудной клетки: легочные поля чистые, несколько снижена пневматизация в нижних отделах. Корни малоструктурны, синусы свободны. Тень сердца увеличена в поперечнике. С обеих сторон гидроторакс ниже VI ребра.

Ультразвуковое исследование почек: почки правильной формы, размеры обычные, соотношение почечного синуса и паренхимы в норме, дополнительных образований нет.

Ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта – размеры печени не увеличены, имеет место опущение до 6 см, печень

нормальной эхогенности, однородной эхоструктуры. Внутривенные протоки, желчный пузырь – без особенностей. Поджелудочная железа обычного размера, повышенной эхогенности, однородной эхоструктуры. Селезенка – без особенностей.

УЗ-доплерография сосудов нижних конечностей – глубокие вены проходимы, кровоток фазный, сафено-фemorальное соустье с обеих сторон проходимо.

На основании объективных данных и результатов обследования был сформулирован диагноз: «ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (июль 2013 г.) со снижением глобальной сократимости. Митральная, трикуспидальная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II Б ст., рецидивирующая Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Возможная тромбоэмболия ветвей легочной артерии».

Выполнение КТ грудной клетки для верификации тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) было невозможно вследствие тяжести состояния пациентки и ее нетранспортабельности.

Больной было назначено лечение: аспирин 100 мг 1 раз в сутки; клопидогрель 75 мг 1 раз в сутки, спиронолактон 50 мг в сутки, лазикс 40 мг в сутки, клексан 160 мг в сутки, допамин непрерывно инфузионно, цефтриаксон 2 г в сутки. Впоследствии к терапии были добавлены варфарин, эналаприл, флуконазол. Проводилась плевральная пункция.

Прогрессивное ухудшение состояния в виде прогрессирования сердечной недостаточности, нарастание тропонина крови до 0,4 нг/мл позволили заподозрить повторный инфаркт миокарда.

За все время пребывания в стационаре состояние пациента оставалось тяжелым, нестабильным, нарастали явления полиорганной недостаточности (церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой,

печеночной, почечной недостаточности), сохранялась потребность в непрерывной инфузии вазопрессорных препаратов, в возрастающих дозах. Проводилась интенсивная терапия, направленная на снижение степени сердечной, коронарной, почечной, печеночной недостаточности, антикоагулянтная, антибактериальная терапия. Прогноз оценивался как неблагоприятный. 15.12.13 г. – наступил летальный исход.

Заключительный диагноз был сформулирован следующим образом: «ИБС. Повторный передний инфаркт миокарда (в зоне рубцов). Постинфарктный кардиосклероз (июль 2013 г.), снижение глобальной сократимости миокарда. Митральная, трикуспидальная недостаточность. Гипертоническая болезнь III ст. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Острая сердечная недостаточность (ОСН) IV класса (Killip). Кардиогенный шок III ст. ОЛЖН. Возможная тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии. Полиорганная (церебральная, дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная, печёночная) недостаточность. Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма, с возможным исходом в амилоидоз. ХБП IV ст.».

Патологоанатомический диагноз: «Генерализованный амилоидоз с преимущественным поражением сердца, лёгких, почек, селезёнки, печени. Хроническое венозное полнокровие печени».

Патологоанатомом отмечены плотность на ощупь миокарда, его «восковидный» оттенок на разрезе. При микроскопии: гипертрофия кардиомиоцитов, периваскулярный и диффузно-крупноочаговый кардиосклероз, между миоцитами и в стенках интрамуральных сосудов определяются амилоидные массы, дающие положительную окраску на амилоид.

В данной ситуации амилоидоз был заподозрен лишь в качестве одной из причин патологии почек, и при жизни не был подтвержден в

качестве основного заболевания. К сожалению, и прижизненная его диагностика вряд ли повлияла бы на прогноз.

Второе наблюдение – пациентка Р., обратившаяся в кардиологическое отделение по направлению поликлиники с диагнозом: «ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК ХСН 3 ФК, 2Б ст. Анасарка». При поступлении предъявляла жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение в объеме живота, отеки нижних конечностей. Из анамнеза известно, что в течение 5 лет страдает гипертонической болезнью, по поводу которой получала гипотензивную терапию. В июне 2013 г. находилась на лечении в пульмонологическом отделении в связи с двусторонней полисегментарной пневмонией, при этом была выявлена лимфаденопатия средостения. Через 5 месяцев манифестировали явления ХСН, вновь была госпитализирована в кардиологическое отделение. В связи с выявлением гидроторакса, гидроперикарда, асцита и не соответствующими степени тяжести ХСН показателями ЭХО-КГ исключалась онкопатология. После выписки направлена в Краевой онкодиспансер, где была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки в динамике, осмотрена онкологом, данных об онкопатологии не получено. Амбулаторно принимала верошпирон, диувер. В течение двух недель до госпитализации возникло ухудшение состояния в виде нарастания одышки, отеков нижних конечностей, увеличения объема живота.

Из анамнеза жизни: страдает сахарным диабетом 2 типа (принимает пероральные сахароснижающие препараты), а также железодефицитной анемией. Патологию со стороны других органов и систем отрицает, профессиональных вредностей не было. При объективном осмотре состояние средней тяжести.

Нормостенического телосложения, повышенного питания (индекс массы тела (ИМТ) 30). Температура тела 36,5°C. Кожные покровы

бледные, обычной влажности. Щитовидная железа при пальпации не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отечность нижних конечностей до середины бедер, трофические язвы в области голеней.

Перкуторно левая граница относительной сердечной тупости на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы не выслушиваются. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст. Пульс 80 уд./мин, ритмичен. Над легкими ясный легочный звук, притуплен в нижних отделах справа. Дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, единичные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах с двух сторон. Частота дыхания 22 в минуту. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, увеличен за счет асцита. Печень пальпации недоступна из-за асцита. Кишечник при пальпации без особенностей. Определяется свободная жидкость в брюшной полости. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

В лабораторных анализах крови выявлены: гипохромия эритроцитов, повышение креатинина – 116 мкмоль/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 9 г/л, мочевины – 11,15 ммоль/л.

В общеклиническом анализе мочи выявлена протеинурия – 0,75 г/л, удельный вес мочи – 1015, микроскопия осадка – умеренная лейкоцитурия, бактериурия.

На ЭКГ при поступлении ритм синусовый, 65 в минуту. Резкое отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки увеличения обоих желудочков, левого с перегрузкой.

На ЭхоКГ определялись: увеличение правых отделов сердца, утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,3 см, фракция изгнания 45 % с акинезом МЖП и передней стенки, диастолическая

дисфункция ЛЖ, регургитация на ТК и МК 2 степени, наличие жидкости в полости перикарда до 5–7 мм, клапаны уплотнены.

Обзорная рентгенограмма грудной клетки: легочные поля чистые, снижена прозрачность правого легочного поля. Корни малоструктурны. Тень сердца расширена в поперечнике, перекрывает нижнее поле легкого слева.

На компьютерной томограмме (КТ) головного мозга – участков патологической плотности не выявлено. Признаков нарушения структуры подкорковых образований не отмечается. В правой подкорковой области расширены периваскулярные пространства.

Ультразвуковое исследование почек: почки правильной формы, размеры обычные, соотношение почечного синуса и паренхимы в норме, дополнительных образований нет. В брюшной полости жидкость.

На основании объективных данных и результатов обследования был сформулирован диагноз: «ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (неопределенной давности), дилатация полостей, снижение глобальной сократимости. Митральная, трикуспидальная недостаточность. Политопная экстрасистолия. Гипертоническая болезнь III стадия. ХСН III ст., двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит. Сахарный диабет, 2 тип. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетический нефросклероз, ХБП 3 ст. Лимфаденопатия средостения. ДЭП 2 ст., сложного генеза».

Пациентке была назначена терапия – клексан 0,8 мл/сутки, фуросемид 60 мг/сутки, верошпирон 100 мг/сутки, диувер 10 мг в сутки, аспирин 100 мг/сутки, метопролола сукцинат 25 мг/сутки, фозиноприл 40 мг/сутки, диакарб 750 мг/сутки.

Несмотря на проводимую терапию, нарастали явления полиорганной недостаточности, нарастала степень тяжести ХСН в виде увеличения асцита, нарастания отеков, а также повышения уровня креатинина,

мочевины, билирубина, СРБ, прогрессирующего снижения уровня лейкоцитов, альбумина, глюкозы. Летальный исход наступил на пятые сутки.

На аутопсии выявлены постинфарктный кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий и тромбоз-эмболия мелких и средних ветвей легочной артерии. При микроскопии в миокарде и почках – положительная окраска на амилоид.

В данном случае амилоидоз сердца явился лишь патологоанатомической находкой и, вероятно, не сыграл решающей роли в клинической картине и исходе заболевания. Тем не менее, случай представляет определённый интерес.

Отсутствие характерных симптомов и системность поражения при амилоидозе затрудняют его диагностику [7]. Тем не менее, практическому врачу необходимо помнить о возможности этого заболевания у пациентов с рестриктивным типом сердечной недостаточности, рефрактерной к терапии.

Список литературы

1. *Лутай М.И., Голикова И.П., Цыж А.В., Бугаенко В.В.* Амилоидоз сердца: трудный диагноз // Здоров'я України. 2012. Тематичний номер Грудень. С. 34–37. www.health-ua.com.
2. *Мостбайер Г.В.* Амилоидоз и сердце // *Therapia*. – 2009. – № 5 (37). – С. 39–46.
3. *Cacoub P., Axler O., De Zuttere D. et al.* Amyloidosis and cardiac involvement // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 2000. – Vol. 151. – P. 611–617.
4. *Овчаренко С.И., Сон Е.А., Окишева Е.А., Седов В.П., Варшавский В.А., Маколкин В.И.* Диастолическая сердечная недостаточность у больной с амилоидозом сердца (сложности диагностики основного заболевания и его лечения) // Трудный пациент. Журнал для врачей. 2007. Декабрь.
5. *Макаревич А.Э., Аргиевская Н.И., Почтавец А.Ю. и соавт.* Амилоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение // Медицинский журнал БГМУ.
6. *Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H.* Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral // *Heart*. 2011; 97: 75–84.
7. *Волкова Е.Н., Посненкова О.М., Попова Ю.В., Киселев А.Р.* Клинический случай запущенной формы первичного амилоидоза с поражением сердца. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. № 9. <http://medconfer.com/node/4095>
8. *Цветкова О.А., Варшавский В.А., Коган Е.А., Вартанова О.А., Абдуллаева Г.Б.* Случай первичного амилоидоза с преимущественным поражением сердца, лёгких и плевры // РМЖ. Ст. 5282. http://www.rmj.ru/articles_5282.htm
9. *Долженко М.Н., Поташев С.В.* Современная эхокардиография в диагностике амилоидоза сердца // Новости медицины и фармации. Кардиология. 2011. № 359.
10. *Palladini G., Lavatelli F., Russo P. et al.* Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 3854–3858.