

ID: 2014-09-8-A-4095

Клинический случай

Волкова Е.Н., Посненкова О.М., Попова Ю.В., Киселев А.Р.

**Клинический случай запущенной формы первичного амилоидоза с поражением сердца***ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России***Резюме**

Представлено описание клинического случая пациента с запущенной формой первичного амилоидоза с вовлечением сердца, почек, кишечника, манифестировавшего развитием хронической сердечной недостаточности и нефротического синдрома.

**Ключевые слова:** амилоидоз, сердце**Введение**

Амилоидоз это группа заболеваний, общим признаком которых является внеклеточное отложение в органах и тканях особого белка  $\beta$ -фибриллярной структуры – амилоида [1, 2]. При системном амилоидозе сердце является доминирующим органом-мишенью, так же встречается изолированное поражение сердца при локальных формах заболевания. Существуют даже конкретные типы амилоида, обладающие специфичностью к сердцу: амилоидоз легких цепей (AL), сенильный системный амилоидоз (SSA) и семейный амилоидоз (FAP) [3].

Оценить распространенность AL амилоидоза в России не возможно, такие показатели никто не рассчитывал. По данным Национального центра медицинской статистики США распространенность амилоидоза составляет 4,5 случая на 100000. Рост заболеваемости, стандартизированный по возрасту, составляет 5,1-12,8 на миллион человеко-лет, что примерно соответствует 3200 новым случаям в год в США [4].

Разработаны различные классификации амилоидоза построенные на основании происхождения: идиопатический (первичный), наследственный (генетический), приобретенный (вторичный, реактивный), старческий и на основании химической структуры патологического белка: амилоид, состоящий из легких цепей иммуноглобулина (AL-тип амилоидоза), и амилоид из неиммуноглобулиновых (AA-тип амилоидоза) [5, 6]. На практике применяется классификация ВОЗ (1993 г.) в которой, вначале приводится тип амилоида, затем указывается известный белок-предшественник и потом клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней [7].

За последнее время амилоидоз сердца вышел из разряда редких заболеваний, это стало возможным благодаря различным методикам исследования, в том числе возможности исследования гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл [8]. Однако, учитывая неспецифичность симптомов заболевания, малую настороженность среди врачей в отношении амилоидоза и полиорганность поражения, системный амилоидоз и амилоидоз сердца в частности продолжает относиться к трудно диагностируемым заболеваниям.

В повседневной обуславливает малую информированность врачей о симптомах и течении амилоидоза.

В качестве примера представлен клинический случай запущенной формы первичного амилоидоза с вовлечением сердца, почек, кишечника, манифестировавшего развитием хронической сердечной недостаточности и нефротического синдрома.

**Клинический случай**

Больной А., 62 года, направлен из поликлиники в отделение нефрологии Саратовской ОКБ. В течение последнего года периодически стали появляться умеренные отеки нижних конечностей, которые сначала проходили самостоятельно, а затем стали нарастать. В течение нескольких месяцев появилась выраженная слабость, одышка при повседневной физической активности. Кроме того, пациента беспокоят перебои в работе сердца, периодически чувство тяжести и боли в эпигастрии, запоры, чередующиеся с диарей, урчание и вздутие живота.

**Анамнез жизни**

Ранее патологию почек, заболевания сердца отрицает, артериальное давление (АД) не контролировал. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии, сахарному диабету, заболеваниям почек не отягощена. Курит в течение многих лет (более 40 лет) по 1 пачке сигарет в день. В течении 10 лет страдает хронической обструктивной болезнью легких.

**Осмотр**

Рост – 178 см. Вес – 78 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 24,6 кг/м<sup>2</sup>. Отеки нижних конечностей до паховых складок, плотные. Частота дыхания – 19 в мин, дыхание жесткое, при перкуссии притупление перкуторного звука ниже 8 ребра с обеих сторон. Перкуторно левая граница относительной сердечной тупости смещена на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Аускультативно 1-й тон сердца ослаблен. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 82 уд/мин, АД – 90/60 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, влажный, крупный с отпечатками зубов. Отмечается притупление перкуторного звука в отлогих частях живота. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень увеличена, выступает из-под нижнего края реберной дуги на 3 см, край печени эластичный, ровный, несколько уплотнен.

**Лабораторные показатели**

**Общий анализ крови:** Эритроциты – 4,49 млн/мкл, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – 5,08 тыс/мкл, тромбоциты – 262 тыс/мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 39мм/ч.

**Общий анализ мочи:** цвет – соломенно-желтый, прозрачная, кислая, плотность – 1002, белок – 3,2 г/л, лейкоциты – 1-3 в поле зрения, эритроциты – 0-1 в поле зрения.

**Суточная протеинурия:** диурез – 2,2л, белок – 5,7 г/л.

*Биохимический анализ крови:* глюкоза – 7,4 ммоль/л, мочевины – 7,8 ммоль/л, креатинин – 85,9 мкмоль/л, общий белок – 44,8 г/л, альбумин – 25,7 г/л, билирубин – 15,6 мкмоль/л, общий холестерин – 7,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 5,1 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 32,2 е/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 19,3 е/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта и Голта – 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

#### **Инструментальные обследования**

*Электрокардиография (ЭКГ) в покое:* трансмуральные изменения передне-перегородочно-верхушечно-боковой стенки, низкий вольтаж зубцов.

*Эхокардиография (Эхо-КГ):* Левый желудочек: масса миокарда – 333 гр, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 178 г/м<sup>2</sup>, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 42,9%, толщина задней стенки левого желудочка – 1,5 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,45 см. Правый желудочек – 2,82 см, толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ) – 0,81см. Систолическое давление в легочной артерии – 46,3 мм рт. ст. Псевдонормальный тип нарушения диастолической функции. Структура миокарда неоднородная с гиперэхогенными включениями. Нарушения локальной сократимости: выраженная гипокинезия без истончения средних и верхушечных сегментов перегородки, передней стенки, верхушки, верхнего сегмента задней стенки, нижней стенки, боковой стенки.

*УЗИ почек:* правая почка – положение обычное, размеры 113\*42 мм, паренхима 14-15 мм, конкрементов нет. Левая почка – положение обычное, размеры 113\*46 мм, паренхима 14-15 мм, конкрементов нет. Чашечно-лоханочная система не расширена.

*УЗИ органов брюшной полости:* печень – правая доля 141 мм, левая доля 76 мм, структура диффузно неоднородная, экзогенность повышена, желчные протоки не расширены. В брюшной полости небольшое количество свободной жидкости.

Таким образом, у пациента выявлено три фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний: длительный стаж курения, возраст (для мужчины) старше 55 лет, гиперхолестеринемия. Обращала на себя внимание выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда – 178 г/м<sup>2</sup>, толщина задней стенки левого желудочка – 1,5 см, межжелудочковой перегородки – 1,45 см при отсутствии видимых причин гипертрофии миокарда левого желудочка, таких как артериальная гипертензия в анамнезе, обструкция выносящего тракта левого желудочка и значимые структурно-функциональные нарушения клапанного аппарата сердца. На ЭКГ определяются трансмуральные изменения передне-перегородочно-верхушечно-боковой стенки левого желудочка, низкий вольтаж зубцов. По данным Эхо-КГ выявлено нарушение локальной сократимости передней стенки, верхушки, верхнего сегмента задней стенки, нижней стенки, боковой стенки. Имеются признаки нефротического синдрома (гипопротеинемия – 44 г/л, гипоальбуминемия – 25,7 г/л, гиперхолестеринемия – 7,4 ммоль/л, массивная протеинурия – 5,7г/сут, отеки); со стороны желудочно-кишечного тракта – макроглоссия.

Проводилась дифференциальная диагностика между следующими наиболее вероятными заболеваниями: 1) гипертрофическая кардиомиопатия; 2) ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда; 3) злокачественное инфильтративное заболевание; 4) амилоидоз.

Уже на начальном этапе, учитывая специфичность выявленных симптомов (макроглоссия, полиорганность) поражения было заподозрено наличие амилоидоза. Больному было выполнено дополнительное обследование: по данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. Так же не выявлено данных за злокачественные инфильтративные заболевания (ирригоскопия: органических изменений не выявлено, гипотоничная кишка; фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): полипы антрального отдела желудка, хронический атрофический гастрит).

Учитывая тяжелый нефротический синдром и частое сочетание первичного амилоидоза с миеломой проводилось необходимое обследование по результатам которого:

- специфичный для миеломы белок Бенс-Джонса отрицательный;
- деструкции в плоских костях таза и черепа нет;
- М-градиент (моноклональный градиент – острый пик образуемый при электрофарезе сыворотки крови или мочи, указывает на высокое содержание гамма-глобулинов и характерен для различных моноклональных гаммапатий, в.ч. для миеломы) крови и мочи отрицательный;
- плазматизации костного мозга (появление в пунктате костного мозга в большом количестве плазматических клеток, при норме менее 5%) не выявлено.

Так же у больного не выявлено каких-либо системных заболеваний соединительной ткани, туберкулеза, очагов гнойной инфекции, что могло бы указывать в пользу вторичного амилоидоза.

Для окончательной морфологической верификации диагноза потребовалось выполнение периферических биопсий со специфическим окрашиванием на амилоид – конго-красным. При биопсии слизистой прямой кишки: окраска конго-красным слабо положительная; при биопсии почек: окраска конго-красным положительная.

На основании полученных клинико-лабораторных данных и результатов биопсии, больному был выставлен диагноз:

**Основной:** Первичный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек, надпочечников, желудочно-кишечного тракта.

**Осложнения:** НК II Б ФК III, ХБП С3а А3, макроглоссия.

#### **Лечение**

Базовым лечением амилоидоза в России является химиотерапия в настоящее время существуют различные схемы: MDex (мелфалан + дексаметазон); CTD (циклофосфамид + талидомид + дексаметазон; CyBoGD (циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон). Терапия амилоидоза наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания, в то время как при развернутой картине заболевания использование большинства методов не эффективно или ограничено ввиду их плохой переносимости вплоть до летального исхода, связанного с самим лечением [8].

Пациенту проводилась специфическая терапия амилоидоза по схеме «мелфолан - дексаметазон», однако по прошествии 3-х месяцев с учетом отрицательной динамики на фоне лечения (увеличились полости предсердий, снизилась фракция выброса

левого желудочка, выросла гипертрофия левого и правого желудочков, увеличились цифры легочной гипертензии, появились признаки субкомпенсации кровообращения по большому кругу, увеличилось количество жидкости в полости перикарда) от дальнейшем активной химиотерапии решено было отказаться. Также больному проводилась симптоматическая терапия: дезагреганты, статины, диуретики в малых дозах (из-за гипотонии), гастропротекторы, учитывая прогрессирующую гипотонию ингибиторы АПФ и бета-блокаторы не назначались. В течение 6 месяцев с момента последней госпитализации наступил летальный исход. Как правило наличие амилоидоза сердца указывает на наихудший прогноз по сравнению с поражением других органов. Поражение сердца – основная причина смерти больных системным амилоидозом [9]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около 1 года (0,75 лет у больных с сердечной недостаточностью и 2,34 года у больных без сердечной недостаточности) [10].

### Обсуждение

Данный клинический случай является примером относительно поздней диагностики амилоидоза, что в первую очередь связано с неспецифичностью развивающихся симптомов, которые на первый взгляд создают картину из набора не связанных между собой заболеваний, тем не менее существуют критерии, позволяющие поставить данный диагноз.

Диагностический процесс начинается с тщательной оценки клинических элементов и включает в себя исследования органов и систем, серологические анализы, и выполнение биопсии (морфологическая верификация); только соответствующие интеграции этих инструментов помогут поставить правильно диагноз [11].

По данным приведенным из британского руководства по диагностике и лечению AL амилоидоза 2012 г. [12] при амилоидном поражении сердца отмечается сочетание различных симптомов: дисфункции левого желудочка (диастолической или систоло-диастолической), вплоть до рестриктивной кардиомиопатии со значительной гипертрофией миокарда в сочетании с гипотензией (в том числе ортостатической). При Эхо-КГ вовлечение сердца подтверждается увеличением толщины стенок левого желудочка (межжелудочковой перегородки >12мм) при отсутствии артериальной гипертензии или других возможных причин истинной гипертрофии. Впервые эхокардиографические признаки амилоидоза сердца в 1987 году описали A.G. Siqueira-Filho и соавторы, которые наблюдали утолщение миокарда с повышенной эхогенностью, так называемой «зернистой блестястью», которую считают патогномоничной для амилоидоза сердца и по настоящее время [12].

Также при амилоидозе сердца довольно часто выявляют поражение почек с развитием нефротического синдрома (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, протеинурия, отеки), при этом азотовыделительная функция почек, как правило, остается сохранной. Характерный признак макроглоссия является практически патогномоничным для AL-амилоидоза.

Существуют международные диагностические критерии, по которым выделяют 4 стадии поражения сердца при амилоидозе, так называемая стадийная система базируется на таких маркерах как, натрийретический пептид (BNP) и предшественник натрийретического пептида (NT-proBNP) ( $\geq 1800$  нг/л), тропонине Т (>0,025 нг/мл), если пациенты имеют 0, 1, 2 или 3 маркера диагностируют соответственно I, II, III, IV стадии [3, 4]. В современной общетерапевтической практике определение концентрации натрийретических гормонов показано всем больным с подозрением на сердечную недостаточность уже на амбулаторном этапе [5, 6].

Обязательно гистологическое подтверждение наличия амилоида, при биопсии периферических тканей (слизистая прямой кишки, желудка, полости рта, подкожно жировая клетчатка, почки или печень) и окрашивании конго-красным. Необходимо отметить, что непосредственная биопсия миокарда требуется крайне редко. К этому методу для подтверждения амилоидного поражения сердца прибегают только при отсутствии положительного результата специфического окрашивания некардиальных биоптатов. Определение варианта амилоидоза проводят иммуногистохимическим методом.

Лечение амилоидоза проводится в специализированных клиниках, занимающихся проблемами амилоидоза, гематологии, трансплантации. Для оценки эффективности ответа на терапию существуют клинико-лабораторные критерии со стороны почек это снижение протеинурии более, чем на 75%, повышение сывороточного креатинина не более 25% [4]. В данном клиническом примере, не смотря на проводимое лечение, наблюдалась отрицательная динамика и, конечно, учитывая плохой прогноз уже на этапе постановки диагноза явилось неизбежным исходом.

### Выводы

В современной практике кардиологи имеют достаточно инструментов, которые могут помочь им в постановке правильного диагноза в максимально короткие сроки (клинико-лабораторная диагностика, исследование натрийретических пептидов и других маркеров, инструментальная диагностика, биопсия с иммуногистохимическим исследованием).

Умелое использование различных доступных диагностических инструментов позволяет собрать неспецифические симптомы при амилоидозе как элементы мозаики таким образом, чтобы создать продуманный образ и как следствие выявить амилоидную инфильтрацию миокарда [12].

Задача кардиолога: как можно раньше заподозрить и подтвердить диагноз «амилоидоз сердца» и направить пациента в специализированную клинику. Только своевременная диагностика и раннее начало терапии могут улучшить неблагоприятный прогноз таких пациентов и повысить их выживаемость [12].

### Литература

1. Шилов Е.М. Нефрология: учебное пособие для послеузовского образования. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007; 346 с.
2. Di Bella G., Pizzino F., Minutoli F., et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014 Sep 4. [Epub ahead of print] (PMID: 25190073)
3. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D., et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151: 611-617.
4. Bohne S., Sletten K., Menard R., et al. Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsin B, K, and L. *J Pathol* 2004; 203: 528–537.
5. Kumar S.K., Gertz M.A., Lacy M.Q., et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 12–18.
6. Palladini G., Barassi A., Klersy C., et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 3426–3430.

7. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
8. Виноградова О.М., Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. и др. Поражение сердца при амилоидозе. *Кардиология* 1980; (5): 35–37.
9. Shah K., Inoue Y., Mehra M. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006; 166(17): 1805–1813.
10. Hamer M.J.P., Janssen S., Van Ruswuk M.H., Lie K.I. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J* 1992; 13: 623–627.
11. Connors L.H., Urn A., Prokaeva T., et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125(6): 681–700.
12. Siqueira-Filho A.G., Cunha C.L., Tajik A.J., et al. M-mode and two dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188–196.