

# Заметки и наблюдения из практики

© НОНКА Т.Г., РЕПИН А.Н., 2015  
УДК 616.12-003.821-036.1-07-8

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА

Нонка Т.Г., Репин А.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», 634021, г. Томск

*Для корреспонденции:* Нонка Татьяна Геннадьевна — канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями; e-mail: ntg@cardio.tsu.ru

*Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) — форма системного нарушения белкового обмена с преимущественным отложением белка β-фибриллярной структуры (амилоида) в миокарде, эндокарде, перикарде, аорте и стенках коронарных сосудов. Очень важным вопросом остается необходимость ранней диагностики амилоидоза, так как при наличии клинически значимых поражений сердца прогноз крайне неблагоприятен в связи с быстрым прогрессированием заболевания. В статье рассмотрены возможности и трудности дифференциальной диагностики и лечения больных с амилоидной кардиомиопатией, а также представлено собственное клиническое наблюдение.*

*Ключевые слова:* амилоидоз сердца; амилоидная кардиомиопатия.

*Для цитирования:* Клини. мед. 2015; 93 (4): 66—73.

### CARDIAC AMYLOIDOSIS. DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF AMYLOID CARDIOMYOPATHY. CASE REPORT

Nonka T.G., Repin A.N.

Federal State Budgetary Research Institution Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

*Correspondence to:* Tatiyana G. Nonka – MD, PhD; e-mail: ntg@cardio.tsu.ru

*Cardiac amyloidosis (amyloid cardiomyopathy) is a systemic disorder of protein metabolism with the predominant deposition of amyloid (fibrillar beta-protein) in myocardium and coronary artery walls. Early diagnostics of this condition remains a challenge because it has a poor prognosis and leads to rapid progress of the disease. Difficulties of its diagnostics are discussed with reference to an original observation.*

*Key words:* cardiac amyloidosis; amyloid cardiomyopathy.

*Citation:* Klin. med. 2015; 93 (4): 66—73. (in Russian)

Амилоидоз — группа заболеваний, общим признаком которых является отложение в органах и тканях особого белка β-фибриллярной структуры. Термин «амилоид» ввел в 1854 г. R. Virchow, который подробно изучил вещество, откладывающееся в тканях у больных туберкулезом, сифилисом, актиномикозом [1]. В дальнейшем была установлена белковая природа амилоида, и только через 100 лет наблюдения с помощью электронного микроскопа показана его фибриллярная структура [2].

Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) — форма системного нарушения белкового обмена с преимущественным отложением белка β-фибриллярной структуры (амилоида) в миокарде, эндокарде, перикарде, аорте и стенках коронарных сосудов. Сердце — это доминирующий орган-мишень при системном амилоидозе, но при некоторых формах заболевания встречается его изолированное поражение.

Поражение сердца может наблюдаться при следующих типах амилоидоза: при первичном идиопатическом амилоидозе — амилоидозе легких цепей (AL), сенильном системном амилоидозе (SSA), семейном амилоидозе (FAP), вторичном амилоидозе (AA).

При AL-амилоидозе органами-мишенями чаще являются сердце (60—90%), почки (74%), печень (27%), периферическая (22%) и вегетативная нервная система (18%). У большинства (69%) пациентов при AL-амилоидозе в патологический процесс вовлечено несколько органов, около 20% этих больных имеют кардиальные симптомы, приблизительно в 5% случаев встречается изолированное поражение сердца [3]. В основе развития AL-амилоидоза лежит дефект моноклональных популяций плазматических или В-клеток костного мозга, которые начинают продуцировать аномальный парапротеин, обладающий амилоидогенностью. Предшественники AL-амилоида — легкие цепи моноклонального иммуноглобулина (чаще I-, реже k-типа). Прогноз при AL-амилоидозе неблагоприятный. Наличие амилоидоза сердца указывает на худший прогноз по сравнению с поражением других органов. Средняя выживаемость таких больных составляет 13 мес без лечения и может увеличиваться до 17 мес при постоянном приеме мелфалана и преднизолона, а при наличии симптомов сердечной недостаточности — около 6 мес. Только у 5% больных отмечают

выживаемость до 10 лет [4]. При SSA чаще встречаются диффузные интерстициальные фибриллярные отложения в миокарде, мультифокальный массивный амилоидоз миокарда, диффузный интерстициальный сетчатый (псевдогипертрофический) кардиальный амилоидоз, амилоидоз венечных артерий (мультинодулярный стенозирующий коронарный амилоидоз) и амилоидоз аорты. Белком-предшественником SSA-амилоида является немутантный «дикий» (wild-type) транстиретин, который откладывается преимущественно в сердце. Поражение сердца при старческом амилоидозе часто не проявляется клинически [5]. Кроме сердца и легких, при SSA амилоид находят также в желудочно-кишечном тракте, печени, селезенке и эндокринных железах, а также костном мозге и языке. Поражение почек встречается реже. Основное проявление заболевания — застойная сердечная недостаточность. SSA имеет медленно прогрессирующее течение, и средняя выживаемость составляет 7,5 года по сравнению с 15 мес у больных с AL-амилоидозом при одинаковой степени утолщения стенок левого желудочка (ЛЖ) [6]. При семейном амилоидозе имеет место аутосомно-доминантный тип передачи заболевания, связанный с мутацией в генах белков-предшественников. Мутантные белки нестабильны и при определенных условиях могут преципитировать в фибриллярные структуры. Семейный амилоидоз, как правило, проявляется только к середине жизни [5]. По своим клиническим проявлениям (основные органы-мишени сердце, сосуды) системный старческий амилоидоз SSA сходен с AL-амилоидозом, однако отличается от него меньшей тяжестью поражения и нередким сочетанием с атеросклерозом. В большей степени изучен вторичный системный амилоидоз, развитие которого может быть сопряжено с длительным течением хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, бронхит, лепра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, хронические заболевания кишечника (болезнь Крона). В этом случае AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника — специфического острофазового белка, близкого по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку, который продуцируется в ответ на воспаление [7]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью возможно развитие амилоидоза, ассоциированного с гемодиализом [8]. Амилоидоз сердца все же чаще бывает первичным.

### Диагностика амилоидной кардиомиопатии

Очень важным вопросом остается необходимость ранней диагностики 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 в месяц) и приводить к развитию застойной сердечной недостаточности и смерти в течение

6 мес [9]. Дифференциальная диагностика амилоидоза сердца трудна, так как заболевание, не имея патогномичных симптомов, протекает под маской различных состояний и принимается за гипертрофическую кардиомиопатию или ишемическую болезнь сердца (ИБС). При поздней диагностике общая тяжесть состояния пациентов не позволяет проводить современное эффективное лечение (интенсивная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, трансплантация органов: сердца, печени или почек) [10]. Точное типирование амилоидных отложений имеет первостепенное значение для выбора 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.

Классификация амилоидоза сердца разработана ВОЗ в 1993 г. и основана на степени вовлечения сердца в патологический процесс.

- I стадия: нет симптомов или признаков амилоидоза при биопсии или неинвазивном обследовании.
- II стадия: бессимптомное вовлечение сердца, подтвержденное с помощью биопсии или неинвазивного тестирования (например, толщина стенки ЛЖ более 1,2 см при отсутствии предшествующей артериальной гипертензии или порока сердца или низкий вольтаж ЭКГ без видимой причины).
- III стадия: компенсированное симптомное поражение сердца.
- IV стадия: декомпенсированная кардиомиопатия.

У пациентов с амилоидозом вовлечение сердца подтверждается положительными результатами биопсии миокарда и/или увеличением толщины стенок ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки более 12 мм) при отсутствии артериальной гипертензии или других возможных причин истинной гипертрофии ЛЖ [5, 11]. Амилоидоз сердца может быть заподозрен только после тщательного исключения миокардита, ИБС, эндокардита, миокардиодистрофии известной этиологии (алкогольной, диабетической и др.), кардиомиопатий.

На начальных стадиях развитие амилоидоза сердца происходит исподволь, малосимптомно. Могут отмечаться уменьшение массы тела, утомляемость, раздражительность, головокружение, отечность. Затем симптоматика быстро нарастает, особенно после какого-либо интеркуррентного заболевания (например, острого респираторного), стресса, эмоционального перенапряжения.

В развернутой стадии амилоидной болезни сердца обращает на себя внимание следующие клинические признаки:

- пониженное артериальное давление (АД) с явлениями ортостатической артериальной гипотензии;
- признаки хронической сердечной недостаточности (одышка при нагрузке, пароксизмальная одышка, утомляемость, объективные признаки застоя в малом

и большом круге кровообращения (асцит, гидроперикард, гидроторакс, отек, гепатомегалия, часто резистентная к лечению);

- боль в грудной клетке (в области сердца), как носящая «маску» стенокардии, так и неопределенного характера;

- синкопальные состояния.

Синкопальные состояния чаще развиваются вследствие неспособности сердца адекватно увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке из-за рестрикции ЛЖ, поражения предсердий и/или уменьшения кровотока по пораженным амилоидозом мелким коронарным артериям, постуральной артериальной гипотензии и сопутствующей невропатии, а также вследствие появления синдрома слабости синусного (синусно-предсердного) узла (в результате его амилоидной инфильтрации), блокад проводящей системы сердца — при скоплении фибриллярного белка в пучке Гиса, синусном и атриовентрикулярном (предсердно-желудочковом) узлах. Обмороки у части больных возникают и при эмоциональном напряжении. Синкопальные состояния у этой категории больных являются прогностически неблагоприятным признаком — абсолютное большинство таких пациентов умирают внезапно в течение 1 года от начала симптоматики ввиду появления бради- и тахикардий, приводящих к внезапной сердечной смерти [12]. Амилоид может откладываться в мелких сосудах миокарда с развитием микроциркуляторной стенокардии (синдром Х). При аутопсии может и не быть амилоида в самом миокарде, который внешне не отличается от непораженных участков. В случае отложения амилоида в области клапанов развивается клиническая картина клапанного порока сердца. Приблизительно у 23% больных недостаточность кровообращения — это первый признак заболевания, характерной особенностью которой при амилоидозе сердца являются ее быстрое прогрессирование и резистентность к терапии сердечными гликозидами [13]. При аускультации сердца у пациентов выслушиваются глухость сердечных тонов, систолический шум при наличии регургитации на предсердно-желудочковых клапанах. Электрокардиографическая картина при амилоидозе сердца, как правило, включает низкий вольтаж без специфических изменений реполяризации или сочетание низкого вольтажа и эхокардиографических признаков большой массы миокарда; патологические зубцы Q, «симулирующие» инфаркт миокарда. Патологический зубец Q обычно регистрируют в грудных отведениях ( $V_1—V_3$ ), но он встречается и в нижних отведениях (II, III и aVF). Формирование зубцов Q связывают с наличием фиброза и разобщением проводящих волокон миокарда отложениями амилоида. Описаны также желудочковые нарушения ритма, увеличение интервала QT, нарушения проводимости [14]. При максимальных отложениях амилоида макроскопически органы становятся бледными, увеличиваются в объеме и покрываются восковидным (сальным) блеском. При амилоидозе сердца миокард уплотняется, становится

малорастяжимым («резиновый» миокард); объем полостей сердца обычно изменяется незначительно [7]. Следствием структурных изменений миокарда являются нарушения систолической и диастолической функций, уменьшение сердечного выброса. Таким образом, при эхокардиографии (ЭхоКГ) выявляют выраженное нарушение диастолического расслабления ЛЖ, «псевдогипертрофию» миокарда ЛЖ, непропорционально большой размер обоих предсердий в сравнении с размером желудочков, существенное снижение фракции выброса ЛЖ, повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца, гипокинезию; возможен выпот в полости перикарда [15]. Иногда в миокарде удается выявить эхоположительные включения в виде мелких гранул, представляющих собой отложения амилоида. По результатам исследований J. Rahman и соавт. [16] при низком вольтаже зубцов QRS на ЭКГ и толщине межжелудочковой перегородки более 1,98 см, по данным ЭхоКГ, диагноз «амилоидоз сердца» может быть поставлен с чувствительностью 72% и специфичностью 91%. Высокочувствительными и специфичными методами прижизненной диагностики амилоидоза сердца служит магнитно-резонансная томография сердца, которая регистрирует субэндокардиальное накопление гадолиния, имеющего высокую чувствительность и специфичность, особенно для AL-амилоидоза, но при этом не является предиктором выживаемости больных [17, 18]. В литературе нет описания специфических лабораторных признаков амилоидоза. В то же время у пациентов с амилоидозом сердца обнаруживаются значительное повышение СОЭ (до 50—70 мм/ч) и анемия, в ряде случаев — тромбоцитоз, гиперфибриногенемия. Часто встречается гипопропротеинемия, гиперглобулинемия и гипоальбуминемия, протеинурия (в случае вовлечения в патологический процесс почек). Выявление тропонина T или I связывают со снижением выживаемости больных по сравнению с пациентами, у которых нет повышения этих показателей — по данным A. Dispenzieri и соавт. [19], 6—8 и 21—22 мес соответственно).

В случае подозрения на наличие амилоидной кардиомиопатии по данным неинвазивных методов диагностики возникает необходимость проведения эндомиокардиальной биопсии. В гистологических препаратах амилоид может выглядеть следующим образом: при окраске гематоксилином и эозином амилоид имеет гомогенно розовый цвет; в поляризованном свете амилоид, окрашенный конго красным, обладает светло-зеленым двойным лучепреломлением; при окраске метиловым фиолетовым, гистологическим красителем йодгрюн, конго красным амилоид демонстрирует метакромазию, окрашиваясь в кирпично-красный цвет; амилоид выявляется иммуногистохимически при помощи антител, специфичных для разных подтипов фибрилл; при электронной микроскопии амилоид выявляется в виде неветвящихся фибрилл толщиной 7,5—10 нм. При рентгенодифракционном исследовании установлено, что амилоид представляет собой гоф-

рированную  $\beta$ -слоистую структуру. Это делает белок очень устойчивым к ферментативному расщеплению и способствует накоплению его в тканях. Амилоид откладывается внеклеточно, между волокнами миокарда. Интерстициальные депозиты нерастворимого амилоида располагаются в миокарде всех четырех полостей сердца, а также часто обнаруживаются в синусном и атриоventрикулярном узлах или в ножках пучка Гиса, в средней и наружной оболочках интрамуральных коронарных артерий и вен, что может вызывать их сужение. Вместе с тем рутинное проведение эндокардиальной биопсии не рекомендуют в большинстве случаев амилоидоза, подтвержденного результатами биопсии других тканей, так как выявление утолщения стенок ЛЖ при ЭхоКГ делает вовлечение сердца весьма вероятным, а нормальная толщина стенки с нормальной фракцией выброса (ФВ) является прогностически хорошим признаком даже если небольшое количество амилоида будет выявлено при биопсии [20].

### Лечение амилоидоза сердца

Эффективное лечение больных с амилоидной кардиомиопатией является сложной проблемой в кардиологической практике. Лечение направлено на уменьшение образования патологического белка и защиту органов-мишеней. При вторичном амилоидозе необходимо лечение основного заболевания (радикальное лечение остеомиелита, своевременное лечение ревматоидного артрита, оперативное удаление опухоли и т. д.). С целью подавления амилоидогенеза используются различные схемы полихимиотерапии, иммунодепрессивные препараты. Для определения выбора соответствующей терапии необходимо определение типа амилоида. При AL-амилоидозе цель терапии заключается в ликвидации ответственного клона плазматических клеток с помощью внутривенного введения высоких доз цитостатика мелфалана [21] с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток, однако следует помнить о высокой смертности при использовании этого метода лечения [22]. По данным литературы, двойственно обсуждается вопрос о трансплантации сердца при указанном типе амилоидоза. Эффективность метода при AL-амилоидозе низкая ввиду развития амилоидных отложений в трансплантате [23]. Но есть данные о хорошей эффективности лечения и улучшении прогноза после трансплантации сердца в сочетании с трансплантацией стволовых клеток и химиотерапией высокими дозами мелфалана и дексаметазона [24, 25]. Лечение при AL-амилоидозе длительное и часто прекращается из-за побочных эффектов препаратов. При семейном амилоидозе чаще применяется трансплантация печени, позволяющая удалить источник мутантного белка. При необходимости производится трансплантация пораженного органа, включая сердце и почки [10]. Специфической терапии сенильного системного амилоидоза также не существует.

Таким образом, при амилоидозе сердца лечение в основном направлено на замедление прогрессирования

сердечной недостаточности: назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -блокаторов, мочегонных средств. При подборе терапии часто возникают трудности в связи с наличием гипотензии, нарушения возбудимости и проводимости, что ограничивает применение указанных препаратов. Дигоксин назначают в редких случаях, только у больных с фибрилляцией предсердий для контроля частоты сердечных сокращений, так как описана его способность связываться с амилоидом, что сопровождается повышенной чувствительностью к препарату с быстрым развитием токсического эффекта [26]. Антикоагулянты назначают только при высокой вероятности развития тромбозомболических осложнений. При синдроме слабости синусового узла может быть использована имплантация искусственного водителя ритма. В настоящее время в медицинской практике для лечения амилоидоза начинают применять трансплантацию пораженных органов, включая сердце.

Прогноз при амилоидозе сердца неблагоприятный: сердечная недостаточность склонна к неуклонному прогрессированию. Смерть больных наступает в среднем через 1,5—2,5 года после появления признаков поражения сердца (от сердечной недостаточности либо от внекардиальных осложнений).

Приводим клиническое наблюдение.

Б о л ь н о й Ж., 50 лет, поступил на обследование и лечение в ОРБ ФГБУ «НИИ кардиологии» Томска 06.05.13 с предварительным диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения, III функционального класса (ФК). Постинфарктный кардиосклероз от 2010, 2011 гг. и 14.01.13: полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Хроническая сердечная недостаточность I III ФК по NYHA. При поступлении больной предъявлял жалобы на боль в эпигастральной области жгучего характера, возникающую в утреннее время, не зависящую от приема пищи, физической нагрузки, движения туловища, с тошнотой, позывами на рвоту, продолжительностью до 3 ч и более, возникающие каждый день; на одышку инспираторного характера, кашель при ходьбе в быстром темпе в течение 20 мин, при подъеме на третий этаж, проходящую в покое через 10—15 мин, при приеме дозы нитроглицерина под язык через 5 мин; на появление ноющей боли в левом плече при движении (до 3 раз в неделю). Впервые плохое самочувствие пациент отметил в августе 2010 г., когда во время прогулки появились слабость, одышка, потливость, которые сохранялись в течение 5 дней. Больной за медицинской помощью не обращался. В дальнейшем одышка, слабость возникали только при выраженной физической нагрузке. 21.12.11 развились затяжной приступ жгучей боли в эпигастральной области, одышка, слабость, 25.12.11 больной доставлен машиной скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение города Северска с диагнозом: острый повторный инфаркт миокарда в области переднебоковой стенки, развившийся 21.12.11. При ЭхоКГ выявлена гипертрофия ЛЖ, снижение ФВ (доплер) до 25%. ЭКГ: неполная блокада ЛНПГ, бло-

када передневерхней ветви ЛНПГ, тропониновый тест положительный. Больной выписан с улучшением. Из рекомендованных препаратов принимал только конкор (1,25 мг). При приеме остальных препаратов (дигоксин, кардиомагнил, верошпирон) отмечал ухудшение самочувствия, в связи с чем прекратил их принимать. С марта 2012 г. стала появляться жгучая боль в эпигастральной области, не связанная с физической нагрузкой. При физической нагрузке появлялись слабость, одышка. Со слов больного, боль в эпигастральной области приемом нитроглицерина не купировалась, положительный эффект наблюдался при приеме омега. Постепенно болевые ощущения становились более продолжительными и интенсивными. 14.01.13 в покое после приема пищи у пациента появились затяжной приступ выраженной жгучей боли в эпигастральной области, слабость, потливость; больной был доставлен в кардиологическое отделение с диагнозом: острый повторный переднебоковой инфаркт миокарда. Проведено обследование. ЭхоКГ: гипокинез переднеперегородочного сегмента, нижнеперегородочного сегмента, ФВ (доплер) 42%, тропониновый тест положительный. ЭКГ: полная блокада ЛНПГ. Пациент был выписан, так как отказался от лечения. После выписки принимал только конкор (2,5 мг). С марта 2013 г. не принимал никаких препаратов, на фоне чего самочувствие ухудшилось. С апреля 2013 г. вновь возобновил прием конкора (1,25 мг), но улучшения не отметил. Артериальное давление (АД) у пациента было стабильным — 100/70 мм рт. ст.

Из перенесенных заболеваний: с 2011 г. — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, был пролечен амбулаторно (последняя фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проведена в феврале 2013 г. (выявлен рубец луковицы двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит). В 1993 г. диагностирована атопическая бронхиальная астма (появление сухого кашля, слезотечения при контакте с шерстью кошки). Последние 20 лет и до настоящего момента аллергической реакции на шерсть кошки не отмечал. Хирургические вмешательства, травмы отрицает. Перенес сифилис в 1996 г., был пролечен и снят с учета. В возрасте 18 лет перенес двустороннюю пневмонию, в 1985 г. — туберкулез легких. Сахарный диабет 2-го типа выявлен в феврале 2013 г. Был назначен диабетон МВ, после приема которого больной отмечал появление тошноты, поэтому больше его не принимал (уровень глюкозы натощак 10—11 ммоль/л). О заболеваниях родственников сообщил, что мать умерла в 56 лет от инсульта, страдала сахарным диабетом 2-го типа. О заболеваниях других родственников не знает. Пациент курил с 17 лет по 2 пачки в сутки, прекратил курить в 2011 г. Прием алкоголя отрицает.

При объективном осмотре пациент нормального питания (индекс массы тела 22 кг/м<sup>2</sup>), общее состояние удовлетворительное. АД 100/70 мм рт. ст. на обеих руках. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски, умеренно влажные, тургор сохранен. Рубец на правой голени сзади. Татуировки на туловище и конечностях. Отеков нет. Лимфатические

узлы не увеличены, мягкой консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и с соединительной тканью. Мышечная система развита умеренно, безболезненна, тонус сохранен, двигательная активность сохранена. Пальпация и постукивание по остистым отросткам позвонков в шейном, поясничном отделах позвоночника безболезненны. Паравerteбральные точки безболезненные при пальпации. Крупные и мелкие суставы нормальной конфигурации, при пальпации безболезненные; движения в полном объеме. Язык влажный, чистый. Щитовидная железа не увеличена. Форма грудной клетки цилиндрическая. Перкуторный звук легочный, одинаковый над симметричными участками. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Верхушечный толчок пальпируется на 1 см кнутри от левой срединно-ключичной линии, локальный. Границы сердца: правая — в четвертом межреберье на 0,5 см кнаружи от правого края грудины, левая — в пятом межреберье на 1 см кнутри от левой срединно-ключичной линии, верхняя — III ребро. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту. Короткий систолический шум над верхушкой. Пульс на обеих руках одинаковый, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальный пульс на артериях нижних конечностей удовлетворительный с обеих сторон. При поверхностной пальпации живот безболезненный по ходу толстой кишки. Симптом Менделя положительный, пальпация эпигастральной области болезненна. Перкуторно и пальпаторно печень не выступает из-под края реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, почки не пальпируются. Мочеполовая система без особенностей. Весь период госпитализации отмечалась склонность к артериальной гипотензии: АД 90/60—100/70 мм рт. ст.

Общий анализ мочи без отклонений от нормы, в общем анализе крови отмечалось незначительное повышение уровня гемоглобина (до 181 г/л), количества эритроцитов (до  $5,44 \cdot 10^{12}/л$ ), сдвиг формулы в сторону лимфоцитоза (лимфоциты 43%, нейтрофилы 44%). В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня общего холестерина (до 5,4 ммоль/л), триглицеридов (до 1,78 ммоль/л), глюкозы (10,2 ммоль/л); остальные параметры, включая уровень общей креатинфосфокиназы (КФК), МВ-фракции КФК, тропонина I, были в пределах нормальных значений. В дальнейшем на фоне приступов боли в эпигастральной области неоднократно повторно проводились анализы крови: с 13 мая 2013 г. повысился уровень общей КФК (до 1011 Ед/л), КФК-МВ (до 39 Ед/л), тропонина I (до 1,82 нг/мл); такие показатели сохранялись до 17.05.13, когда уровень общей КФК составил 724 Ед/л, КФК-МВ — 37 Ед/л, тропонина I — 1,56 нг/мл. Показатели мочевины, креатинина, аланин- и аспаратаминотрансферазы, билирубина, щелочной фосфатазы, амилазы, электролитов, С-реактивного белка, общего фибриногена, растворимого фибрин-мономерного комплекса, активированного частичного тромбопластинового времени были

в пределах нормальных значений. На ЭКГ зафиксирован правильный синусовый ритм, электрическая ось сердца отклонена влево,  $QS$   $V_1$ — $V_2$ , низкоамплитудный  $V_3$ — $V_4$ . Полная блокада ЛНПГ (рис. 1). При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ средняя ЧСС составляла 69 (45—114) в минуту, пауз нет, 406 желудочковых и 235 предсердных экстрасистол, депрессий сегмента  $ST$  не выявлено.

При ЭхоКГ определялись небольшая дилатация левого предсердия ( $47 \times 56$  мм), остальные полости сердца не увеличены (конечный диастолический размер 54 мм, конечный систолический размер 44 мм, конечный диастолический объем 130 мл, конечный систолический объем 73 мл); выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ (масса миокарда ЛЖ 445 г, индекс массы миокарда ЛЖ  $263 \text{ г/м}^2$ , толщина межжелудочковой перегородки 16,5 мм, толщина задней стенки ЛЖ 17,7 мм). Гипертрофия папиллярных мышц. Стенки ЛЖ утолщены равномерно до 17—18 мм, миокард яркий, повышенной эхогенности. Признаков внутрижелудочковой обструкции не выявлено. Стенки правого желудочка утолщены до 8—9 мм. Общая сократимость ЛЖ снижена умеренно, ФВ 45%, сократимость правого желудочка в норме. Умеренный диффузный гипокинез без отчетливых локальных нарушений сократимости. Диастола ЛЖ нарушена (повышена жесткость миокарда ЛЖ). Клапаны без выраженных структурных изменений, незначительная (менее I степени) аортальная регургитация. Митральная регургитация I—II степени, трикуспидальная регургитация 0—I степени. Небольшое повышение систолического давления правого желудочка (38 мм рт. ст.). Жидкости в полости перикарда нет. Врач-функционалист отметил, что эхокопическая картина может наблюдаться при отложении амилоида (рис. 2 на вклейке). Выявленная кардиомегалия и эхокопическая картина плотного миокарда с «сальным» видом позволили заподозрить наличие амилоидоза сердца.

Учитывая отсутствие артериальной гипертензии в анамнезе, в плане диагноза мы обсуждали возможность наличия у больного как амилоидной, так и гипертрофической кардиомиопатии.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных, бедренных артерий отмечены небольшие плоские изохогенные бляшки (до 10%), кровотоков магистрального типа. В первые дни госпитализации у больного повторялись приступы жгучей боли в эпигастральной области, возникающие после еды, болезненность при пальпации указанной области. Учитывая нетипичный для ИБС болевой синдром, проводили дифференциальный диагноз атипичной стенокардии и обострения заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенной

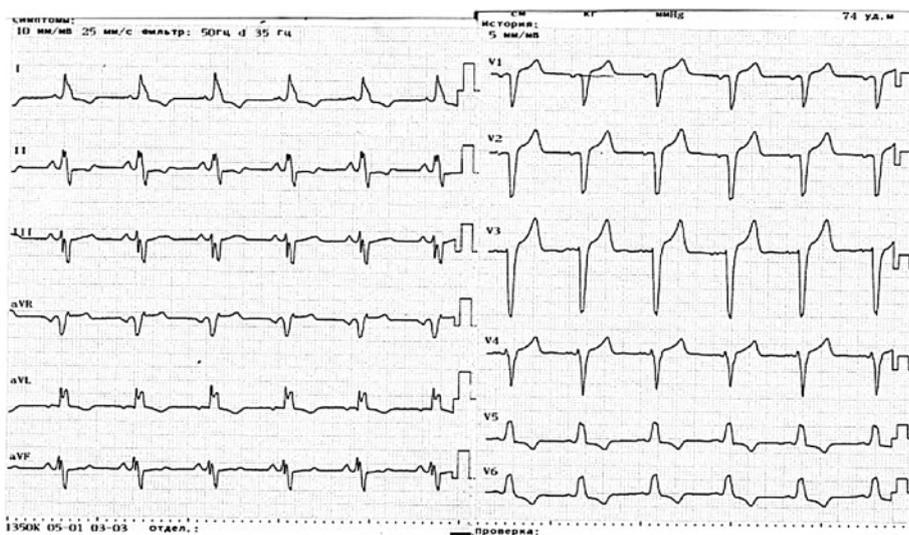


Рис. 1. ЭКГ больного Ж.

болезни, панкреатита). В связи с этим пациента лечили как больного с острым коронарным синдромом: были назначены двойная дезагрегантная терапия, гепарин и одновременно антациды, спазмолитики, ингибиторы протонной помпы. При УЗИ органов брюшной полости: печень расположена обычно, размер не увеличен; форма долей не изменена; контуры ровные, четкие; капсула дифференцируется хорошо. Структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная. Сосудистый рисунок не изменен. Вены, внутривеночные желчные протоки не расширены. Стенки желчных протоков уплотнены. В паренхиме правой доли печени (сегменты VIII—IV) около воротной вены лоцируется участок повышенной эхогенности размером  $14 \times 8$  мм, аваскулярный, с нечетким контуром (гемангиома? очаговое образование?). Желчный пузырь расположен в типичном месте, размер и форма обычные. Контуры ровные, четкие. Стенка не утолщена. Внепеченочные протоки не расширены. Содержимое желчного пузыря однородное. Камней нет. Объемные образования не определяются. Поджелудочная железа расположена в типичном месте. Форма обычная. Размер не увеличен. Контуры ровные, четкие. Структура паренхимы умеренно неоднородная, эхогенность повышена. Панкреатический проток не расширен. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Селезенка расположена в типичном месте. Форма обычная. Размер не увеличен. Контуры ровные, четкие. Структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная. Сосудистый рисунок не изменен. Объемные образования не определяются. Почки расположены обычно, дыхательная подвижность сохранена, размер в норме, контуры ровные, четкие, структура паренхимы однородная, эхогенность нормальная. Снижена дифференциация паренхимы и почечного синуса, чашечно-лоханочная система не расширена. Конкрементов не выявлено. Слева в паренхиме верхнего полюса почки по задней поверхности жидкостное образование размером  $15 \times 15$  мм с тонкими гиперэхогенными включениями (киста); на передней поверхности верхнего полюса две небольшие краевые

кисты 8—9 мм. Справа в проекции верхнего полюса почки жидкостные небольшие образования (до 10 мм), одно анэхогенное с четким контуром (наиболее вероятно, краевая киста), второе гипэхогенное с нечетким контуром (очаговое образование правого надпочечника? почки?). Учитывая болевой синдром в эпигастриальной области, ФГДС, при которой выявлены недостаточность кардии, эрозивный эзофагит II степени, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы эрозивный гастрит смешанного типа, очаговый дуоденит. Тест на *Helicobacter pylori* +. Вероятнее всего, болевой синдром был обусловлен обострением эрозивного гастрита, эзофагита. Пациенту сразу же после получения результатов ФГДС была назначена тройная эрадикационная терапия, на фоне чего болевой синдром больше не рецидивировал. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определялась эмфизематозная легочная ткань, плевропневмофиброз с обеих сторон в S<sub>1</sub> апикально; корни, средостение не расширены, синусы свободные. Купола диафрагмы четкие, ровные; сердце, аорта без патологических изменений. При осмотре неврологом неврологический статус без патологии; окулистом выявлены начальная катаракта обоих глаз, гипертензивно-диабетическая ангиопатия ретинальных сосудов.

Проведена коронарорентрикулография: диффузный гипокинез, тип кровоснабжения правый; замедленный коронарный кровоток, стеноза коронарных артерий не выявлено (рис. 3 на вклейке).

Для верификации диагноза взяты биоптаты (6 фрагментов) из правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Во всех исследуемых фрагментах размер кардиомиоцитов увеличен, преимущественно с гомогенной слабо эозинофильной цитоплазмой, ядра крупные, гиперхромные, слабовыраженный полиморфизм, слабовыраженный диффузный склероз, умеренно выраженный мелкоочаговый заместительный миокардиосклероз. Стенки некоторых интрамуральных артерий утолщены. При окраске конго красным определяются депозиты амилоида в мышечных волокнах, стенках некоторых артерий и в единичных полях зрения в периваскулярной соединительной ткани (рис. 4 на вклейке).

Итак, нам удалось подтвердить диагноз амилоидной кардиомиопатии. Сложно говорить о генезе амилоидной кардиомиопатии в данном клиническом случае — первичная ли она или вторичная. Хотя, по данным литературы, амилоидоз сердца чаще является первичным заболеванием, у пациента в анамнезе есть предпосылки для вторичного происхождения, учитывая перенесенный туберкулез легких, сифилис. Кроме того, у больного не исключено и онкологическое заболевание, так как при УЗИ заподозрено наличие очагового образования печени, почек, надпочечника.

К сожалению, в условиях нашего стационара нет возможности определить точный тип амилоида, от

чего зависят лечение и прогноз. Лечение больного было симптоматическим. При подборе терапии возникли трудности в связи с наличием артериальной гипотензии и нарушением проводимости. Пациенту был назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, учитывая его наибольшее влияние на замедление прогрессирования сердечной недостаточности и прогноз жизни (престариум А, 5 мг/сут). Также для постоянного приема назначена метаболическая терапия (предуктал МВ, 70 мг/сут). Больной выписан с улучшением самочувствия. Рекомендованы проведение компьютерной томографии брюшной полости с дальнейшей консультацией онколога, гематолога, а также наблюдение гастроэнтеролога и эндокринолога, обязательное наблюдение кардиолога. Через 12 мес (15.05.14) пациент приглашен на консультацию. Состояние больного стабильное, на протяжении года сохранялись жалобы на одышку инспираторного характера при ходьбе в быстром темпе, при подъеме на третий этаж, проходящую в покое через 10—15 мин. После выписки больной постоянно принимал престариум А (5 мг/сут), на фоне чего АД было стабильным — 90/70 мм рт. ст., ЧСС 60—66 в минуту. Пациент не обследовался у онколога, гематолога, гастроэнтеролога. При осмотре признаков застойной сердечной недостаточности не выявлено, объективный статус в сравнении с 2013 г. без отрицательной динамики. ЭКГ: картина прежняя. При ЭхоКГ отмечена отрицательная динамика: снизилась ФВ (В-режим) до 35%, увеличились полости сердца (конечный диастолический размер 58 мм, конечный систолический размер 50 мм, конечный диастолический объем 150 мл, конечный систолический объем 97 мл), усилилась митральная регургитация до II—III степени. Пациенту вновь рекомендовано дообследование у специалистов, динамическое наблюдение кардиолога.

Таким образом, отсутствие патогномичных симптомов затрудняет диагностику амилоидоза сердца, однако при выявлении кардиомиопатии неизвестного генеза и резистентной к лечению сердечной недостаточности всегда нужно включать в дифференциальный диагноз амилоидное поражение сердца. Возникает необходимость разработки специфического и безопасного лечения амилоидоза. Существующие в настоящее время агрессивные методы химиотерапии не всегда позволяют добиться значительного клинического улучшения, а порой приводят к ухудшению самочувствия из-за дополнительного токсического воздействия на сердце. И только динамическое наблюдение за больными с амилоидозом сердца позволяет контролировать и замедлить прогрессирование сердечной недостаточности за счет своевременной коррекции терапии, раннего выявления поражения других органов-мишеней. Кроме того, профилактика должна быть направлена на лечение заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мостбауер Г.В. Амилоидоз и сердце. *Therapia*. 2009; 37 (5): 39—46. Mostbauer G.V. Amyloidosis and heart. *Therapia*. 2009; 37 (5): 39—46. (in Russian)

2. Arbustini E., Vega L., Concardi M. et al. Electron and immunoelectron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac. *Amyloid*. 2002; 9: 108—14.
3. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain

- amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France: 18—22 April 2004. *Am. J. Hematol.* 2005; 79: 319—28.
4. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood.* 1999; 93: 1062—6.
  5. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011; 97: 75—84.
  6. Ng B., Connors L.H., Davidoff R. et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1425—9.
  7. Макаревич А.Э., Аргишевская Н.И., Почтавец А.Ю. и др. Амиллоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение. *Медицинский журнал.* 2006; 121—4.
  8. Makarevich A.E., Artishevskaya N.I., Pochtavtsev A.Yu., Lavrinovich O.A., Babich L.A., Zykova I.O. et al. Amyloidosis of the heart: patomorfologija, clinical features, diagnosis, differential diagnosis, treatment. *Medical Journal.* 2006; 4 (18): 121—4. (in Russian)
  8. Gal R., Korzets A., Schwartz A. et al. Systemic distribution of beta 2-microglobulin-derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis: report of seven cases and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994; 118: 718—21.
  9. Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 617—24.
  10. Sack F.-U., Kristen A., Goldschmid H. et al. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 257—62.
  11. Connors L.H., Urn A., Prokoeva T. et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2004; 125: 681—700.
  12. 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; 42: 1242—5.
  13. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 11—22.
  14. 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—7.
  15. Koyama J., Ray-Sequin P.A., Davidoff R. et al. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1067—71.
  16. Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 410—5.
  17. Maceira A.M., Prasad S.K., Hawkins P.N. et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2008; 10: 54.
  18. Perugini E., Rapezzi C., Piva T. et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart.* 2006; 92: 343—9.
  19. Dispenzieri A., Kyle R.A., Gertz M.A. et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet.* 2003; 361: 1787—9.
  20. Ardehali H., Qasim A., Cappola T. et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2004; 147: 919—23.
  21. Sancharawala V., Wright D.G., Seldin D.C. et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28: 637—42.
  22. Comenzo R.L., Gertz M.A. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002; 99: 4276—82.
  23. Kpodonu J., Massad M.G., Caines A. et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1763—5.
  24. Dubrey S.W., Burke M.M., Hawkins P.N. et al. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 1142—53.
  25. Mignot A., Bridoux F., Thierry A. et al. Successful heart transplantation following melphalan plus dexamethasone therapy in systemic AL amyloidosis. *Haematologica.* 2008; 93: 32—5.
  26. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation.* 1981; 63: 1285—8.

Поступила (received) 02.10.14