

Диастолическая сердечная недостаточность у больной с амилоидозом сердца (сложности диагностики основного заболевания и его лечения)

С.И. Овчаренко, Е.А. Сон, Е.А. Окишева,
В.П. Седов, В.А. Варшавский, В.И. Маколкин

Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

Основными причинами развития диастолической сердечной недостаточности являются артериальная гипертензия, гипертрофии миокарда, констриктивные поражения миокарда и перикарда и ишемическая болезнь сердца. Особое место в перечне причин диастолической сердечной недостаточности занимают рестриктивные кардиомиопатии. В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения они подразделяются на идиопатические (эндомиокардиальный фиброз и эозинофильный фибропластический париеальный эндокардит Лёффлера) и вторичные (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, системная склеродермия, карциноидный синдром, гликогенозы).

В настоящей публикации речь пойдёт о редко встречающейся вторичной рестриктивной кардиомиопатии – амилоидозе сердца. На сегодняшний день известно 5 типов амилоидоза, при которых поражается сердце. К их числу относятся AANF-амилоидоз предсердий, первичный (идиопатический) AL-амилоидоз, вторичный AA-амилоидоз, Aβ₂M-амилоидоз (гемодиализный), а также ATTR-амилоидоз, включающий в себя две формы – семейный и системный старческий амилоидоз [1].

Сущностью всех рестриктивных поражений сердца, и амилоидоза в т. ч., является преимущественное нарушение диастолической функции сердца, которая проявляется диастолической дисфункцией с последующей трансформацией в диастолическую сердечную недостаточность (СН).

Диастолическая дисфункция представляет собой чисто патофизиологическое понятие и определяется как неспособность левого желудочка принять в себя объём крови, достаточный для поддержания адекватного сердечного выброса при нормальном среднем давлении в лёгочных венах (< 12 мм рт. ст.) [2]. В клинической практике диастолическая функция сердца оценивается при ультразвуковом исследовании сердца посредством измерения трансмитрального диастолического потока. Как известно, нарушение диастолической функции сердца может быть подразделено на 3 стадии: замедленная релаксация ($E/A < 1$), псевдонормализация ($E/A = 1-2$), рестрикция ($E/A > 2$).

У пациентов с клинически выраженным амилоидным поражением сердца соотношение пиков E/A обычно бывает более 2,5, что свидетельствует о крайней степени выраженности рестрикции. Таким образом, диастолическая дисфункция ЛЖ является неотъемлемой частью диастолической сердечной недостаточности, определяющей её патофизиологическую сущность и использующейся как инструментальный показатель её меры.

Диагноз диастолической сердечной недостаточности верифицируется на основании трёх критериев диагноза:

- 1) наличие клинических признаков сердечной недостаточности;
- 2) нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда ($ФВ ЛЖ > 45\%$ и индекс КДР ЛЖ $< 3,2 \text{ см/м}^2$);
- 3) признаки нарушения или заполнения ЛЖ и признаки повышенной жёсткости стенок ЛЖ [3].

Ниже мы приводим демонстрацию истории болезни пациентки, страдающей первичным AL-амилоидозом, в клинической картине которой преобладала симптоматика амилоидного поражения сердца, проявляющаяся диастолической сердечной недостаточностью.

Больная Т., 50 лет, поступила в Клинику факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова 05.02.2007 г.

Жалобы при поступлении: на одышку при незначительной физической нагрузке и в положении лежа, чувство «кома в горле», периодическое ощущение тяжести за грудиной, не связанное с физической нагрузкой, преходящие отёки голеней, повышенную кровоточивость десен и лёгкое образование гематом, «онемение» пальцев рук, преимущественно в холодную погоду, снижение массы тела на 6 кг в течение последнего года.

Больная проживает в Москве, имеет высшее образование. В течение жизни работала программистом, продолжала работать по данной специальности на момент госпитализации. Материальной 73 года, страдает ИБС, гипертонической болезнью, отец больной умер в возрасте 50 лет от рака лёгких. Сама больная замужем, имеет дочь 29 лет, страдающую, со слов больной, «пороком сердца». Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Отмечается аллергическая реакция на сомбревин в виде анафилактического шока.

Из перенесённых заболеваний: детские инфекции, в возрасте 3 лет перенесла гепатит А. В детстве страдала частыми ангинами и до 11 лет находилась на учёте в ревматологическом кабинете по месту жительства в связи с «ревматизмом» (беспокоили артриты и артралгии крупных суставов), проводилась ежегодная бициллинопрофилактика. В 12 лет была выполнена тонзиллэктомия, и больная была снята с учёта в ревматологическом кабинете. В возрасте 40 лет (1996 г.) было выполнено трансуретральное удаление камня левого мочеточника в связи с почечной коликой.

Из анамнеза заболевания известно, что в июле 2004 г. стала отмечать одышку и онемение нижней челюсти вне связи с физической нагрузкой, а также «онемение» пальцев рук, преимущественно в холодную погоду. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где в общем анализе крови патологии не выявлено, а на ЭКГ зарегистрирован патологический зубец QS в отведениях V1–V4, желудочковая экстрасистолия. Был назначен эгилон 50–100 мг/сут с положительным эффектом (одышка и боли в грудной клетке прекратились); данных по трактовке зубца QS на

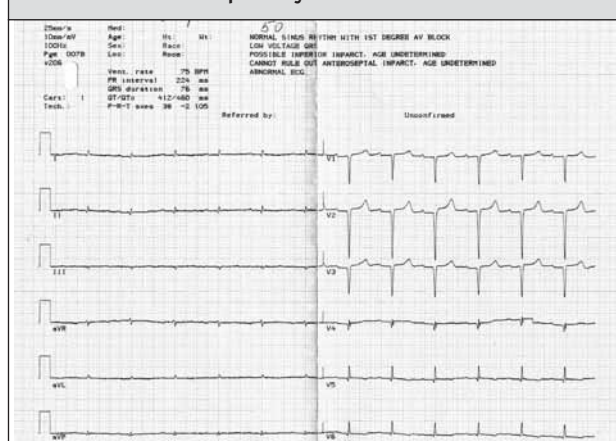
тот момент не представлено. Больная чувствовала себя удовлетворительно, за исключением сохраняющегося «онемения» пальцев рук до июля 2005 года, когда стала отмечать появление «свистов» и «хрипов» в грудной клетке при дыхании, снова появилась и начала нарастать одышка. В связи с этим была проведена флюорография, при которой патологии не выявлено. В сентябре 2006 г. неоднократно отмечала проходящий отёк правого голеностопного сустава без местных признаков воспаления, проходящий после самостоятельного приёма верошпирина.

На протяжении осени 2006 г. состояние постепенно ухудшалось: одышка стала прогрессировать, появилась в положении лежа, стали беспокоить чувство «кома в горле», тяжесть за грудиной, отёки голеней, повышенная кровоточивость дёсен. Пациентка отметила снижение массы тела на 6 кг, в связи с чем в январе 2007 г. обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение Клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова. В проведённых анализах крови отклонений от нормы выявлено не было, данных за наличие системного заболевания не получено (СРБ, РФ отрицательные, волчаночный антикоагулянт не обнаружен), однако в общем анализе мочи отмечалась протеинурия. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаружен левосторонний плевральный выпот, заподозрена нижнедолевая пневмония, однако при КТ органов грудной клетки наличие пневмонии не подтвердилось, но выявлен двусторонний плевральный выпот. При ЭХО-КГ признаков гипертрофии и дилатации отделов сердца, нарушений локальной и общей сократимости, лёгочной гипертензии выявлено не было; отмечено наличие жидкости в полости перикарда и подтвержден плевральный выпот. Больная консультирована в НИИ фтизиопульмонологии – данных о наличии туберкулёза не получено. Учитывая результаты проведённого амбулаторного обследования и в связи с сохраняющимися жалобами 05.02.2007 г. пациентка была госпитализирована в клинику ФТ и ИК ММА им. И.М. Сеченова для обследования и верификации диагноза.

При поступлении состояние средней тяжести. Пациентка лежит с высоко поднятым головным концом. Температура тела 36,8 °С. Рост 164 см, вес 66 кг. Кожные покровы бледные, обычной влажности, параорбитальные геморрагии на веках. В положении лёжа отмечалась синюшность лица, набухание шейных вен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧДД в положении сидя 17 в мин. При перкуссии лёгких отмечается притупление перкуторного звука в базальных отделах с обеих сторон, при аускультации лёгких дыхание везикулярное, в базальных отделах лёгких резко ослаблено. Тоны сердца приглушены, аритмичные (экстрасистолы?), шумов нет. ЧСС 94 ударов в мин. АД 130/85 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена, выступает из-под рёберной дуги на 1 см, селезёнка перкуторно не увеличена, не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена. В неврологическом статусе без очаговой и менингеальной симптоматики.

В клиническом анализе крови при поступлении обращало на себя внимание повышение СОЭ до 28 мм/ч; в остальном без патологии. В биохимическом анализе крови отмечено незначительное снижение общего белка до 5,8 г/дл, некоторое повышение уровня триглицеридов (до

Рис. 1. ЭКГ больной Т. при поступлении



160 мг/дл) и ЛПОНП (до 32 мг/дл); других отклонений от нормы не было выявлено. HBs Ag, ВИЧ, HCV Ab, КСР на сифилис – отрицательные.

В связи с жалобами на лёгкое образование гематом, наличием параорбитальных геморрагий на веках выполнена стандартная коагулограмма: АЧТВ 1,03 (нормальные значения 0,75–1,25), протромбиновый индекс 105 % (нормальные значения 86–110 %). Отмечено некоторое повышение уровня фибриногена до 4,7 г/л (нормальные значения 1,8–4,0 г/л), растворимых комплексов фибриномономеров (РКФМ) до 0,540 (нормальные значения 0,350–0,470). Отмечено также снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов.

В общем анализе мочи при поступлении выявлена протеинурия 0,700 г. Суточная протеинурия, измеренная в первые дни госпитализации, составила 735 мг/сут. В анализе мочи по Нечипоренко эритроцитурия до 10250/мл.

На выполненной в день поступления ЭКГ (рис. 1) обращало на себя внимание резкое снижение вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей, отклонение ЭОС влево, АВ-блокада I степени, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, комплекс типа QS V1-V3, патологический зубец Q в отведении V4, что требовало исключения рубцового поражения миокарда левого желудочка, возможно, вследствие перенесённого безболевого инфаркта миокарда.

При эхокардиографии от 06.02.07 признаков гипертрофии и дилатации отделов сердца, нарушений локальной и общей сократимости, лёгочной гипертензии выявлено не было. Однако обращало на себя внимание нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу (Е/А = 3,0) и низкий ударный объём (39 мл) при нормальной фракции выброса (72 %). Учитывая наличие плеврального выпота, полученные данные были интерпретированы специалистами по лучевой диагностике как следствие компрессии левого желудочка большим количеством жидкости в левой плевральной полости.

В связи с наличием в анамнезе экстрасистол и выявленной при осмотре аритмии было выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: ритм синусовый. АВ-блокада I степени (PQ 0,20–0,27 сек.). ЧСС днем 71–101 уд/мин (ср. 81 уд/мин), ЧСС ночью 65–86 уд/мин (ср. 73 уд/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы, всего 450, в т. ч. блокированные, равномерно распределены в течение суток (макс. 32 в час), куплетов – 11, СВ-тахикардия – 1 эпизод (8 QRS комплексов с ЧСС 100 уд/мин). Полиморфные желудочковые экстрасистолы, всего 150, тригеминия – 1 эпизод, куплетов – 5, триплет – 1. ST-T: без диагностически значимой динамики.

При рентгенографии органов грудной клетки в обеих плевральных полостях, больше слева, определяется свободная жидкость (слева до переднего отрезка 4 ребра), судить о состоянии лёгочной ткани за жидкостью не представляется возможным. Корни лёгких уплотнены. Сердце горизонтально расположено, дуга аорты фрагментарно обызвествлена.

При исследовании функции внешнего дыхания: ЖЕЛ 85 %, ОФВ₁ 78 %, МОС 25–143 %, МОС 50–88 %, МОС 75–52 %, ОФВ₁/ЖЕЛ 76 % – отмечено умеренное снижение скоростных потоков на уровне мелких бронхов.

Учитывая наличие у больной выраженной одышки, большого количества жидкости в плевральных полостях, 12.02.2007 г была выполнена плевральная пункция, при которой эвакуировано около 750 мл светлой жидкости, направленной на общее, цитологическое, микробиологическое исследования, а также исследование на МБТ методом люминесцентной микроскопии, ПЦР.

Анализ плевральной жидкости соответствовал трансудату: удельный вес 1010, цвет соломенно-жёлтый, белок 0,980 г, проба Ривальта сомнительная, билирубин положительная, pH 8,0, глюкоза 150 мг%, лейкоциты 60–80 в п/зр., эритроциты (свежие) 40–60 в п/зр., клетки мезотелия – много; атипичные клетки, ВК, флора – не найдены, лимфоциты 74 %, нейтрофилы 25 %, эозинофилы 1 %, встречаются клетки с выраженной дистрофией. При бактериологическом анализе роста микрофлоры нет, микобактерии туберкулеза методом ПЦР, люминесцентной микроскопии не обнаружены.

По данным рентгенологического и КТ-исследований после выполненной пункции сохранялось незначительное количество жидкости в левой плевральной полости. Патологии со стороны паренхимы лёгких и органов средостения не выявлено.

Непосредственно после эвакуации жидкости из плевральной полости состояние больной значительно улучшилось: одышка практически не беспокоила, «свисты» и «хрипы» в грудной клетке не отмечались, синюшность лица и набухание шейных вен в положении лежа не регистрировались. Состояние сохранялось стабильным на протяжении дальнейшего пребывания в стационаре на фоне проводимой симптоматической терапии: верошпирон 50 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, эгилон 100 мг/сут, курс лечебной дыхательной гимнастики.

Таким образом, по результатам проведённого обследования на первый план выступало поражение сердца с развитием хронической сердечной недостаточности. В связи с этим в круг дальнейшего дифференциально-диагностического поиска были включены ИБС (возможный перенесённый безболевого инфаркта миокарда), поражение сердца при системных заболеваниях соединительной ткани, паранеопластическое поражение сердца, поражение сердца при системных болезнях накопления (в первую очередь, системном амилоидозе). Параллельно необходимо было исключить гипотиреоз, а также уточнить природу поражения почек.

При ЭхоКГ, выполненной после эвакуации жидкости из левой плевральной полости, впервые отмечена незначительная гипертрофия межжелудочковой перегородки до 1,1 см. Сохранялось нарушение диастолической функции левого желудочка по псевдонормальному типу ($E/A = 2,38$). Обращал на себя внимание низкий ударный объём (42 мл). Таким образом, первоначальная гипотеза о компрессии левого желудочка большим ко-

личеством жидкости в левой плевральной полости оказалась несостоятельной.

В связи с изменениями на ЭКГ в сочетании с отсутствием нарушения локальной сократимости по данным повторной ЭхоКГ, для исключения очагового поражения миокарда была проведена перфузионная томосцинтиграфия миокарда: полость желудочков не расширена, визуальные признаки гипертрофии миокарда не выражены; аномальные очаги внекардиального накопления РФП в органах и тканях на исследованном уровне не отмечены; признаки очагового (рубцового) поражения миокарда не выявлены. Данный результат перфузионной томосцинтиграфии миокарда позволил отвергнуть предположения о перенесённом безболевого инфаркта миокарда как причины поражения сердечной мышцы.

Практически одновременно был исключен гипотиреоз: гормоны щитовидной железы у больной были в пределах нормы: Т3 (своб.) 3,49 пг/мл (нормальные значения 2,5–5,8), Т4 (своб.) 13,0 пмоль/л (нормальные значения 9,0–23,2), ТТГ 2,32 МЕ/л (нормальные значения 0,36–4,84), АТ к ТПО 20,0 МЕ/мл (нормальные значения 0–30).

Для исключения поражения сердца при системных заболеваниях соединительной ткани были проведены иммунологические исследования крови: уровни иммуноглобулинов находились в пределах допустимых значений, антистрептолизин-О не обнаружен, СРБ 0,88 мг/дл (нормальные значения 0–0,8) (в динамике отрицательный), ревматоидный фактор не повышен; маркеры системных васкулитов были в пределах нормы (сANCA (АТ к протеиназе 3) 2,98 ед/мл (нормальные значения 0–5), рANCA (АТ к миелопероксидазе) 0 ед/мл (нормальные значения 0–5); АТ к кардиолипину: IgM 1,41 МЕ/мл (нормальные значения 0–7), АТ к КЛ: IgG 1,46 МЕ/мл (нормальные значения 0–10), комплемент 28,6 гем. ед. (нормальные значения 20–40), LE-клетки не обнаружены.

В связи с жалобами на онемение пальцев рук проведена реовазография, при которой выявлено выраженное снижение амплитуды пульсового кровенаполнения в дистальных и проксимальных отделах и признаки застойных явлений в венозной системе нижних конечностей, а также выраженная сосудистая асимметрия на кистях с признаками повышения сосудистого тонуса $d < s$ и наклонность к застойным явлениям в венозной системе верхних конечностей. Поражения сосудов, характерных для системных заболеваний, обнаружено не было; имеющиеся отклонения, вероятнее всего, были обусловлены нарушением регуляции сосудистого тонуса и наличием застойной сердечной недостаточности.

Учитывая явную системность поражения, снижение массы тела за последнее время на 6 кг, был проведен онкопоиск, так как нельзя было исключить паранеопластического характера данных симптомов.

По данным УЗИ органов брюшной полости: почки обычно расположены, нормальных размеров, паренхима до 17–18 мм, повышенной эхогенности, с достаточно ровными контурами, дилатации ЧЛС и теней конкрементов не выявлено, область надпочечников не изменена, данных за наличие объёмных образований не получено.

В повторных анализах мочи по Нечипоренко сохранялась эритроцитурия (однократно было отмечено её повышение до 41000/мл); однократно отмечена лейкоцитурия до 6000/мл при отсутствии цилиндров. При проведении пробы Реберга выявлено некоторое снижение фильтрации до 64–51 мл/мин и реабсорбции до 97,3–97,7 %.

В связи с изменениями осадка мочи и мочеобразующей функции почек, а также, учитывая выявление повышенной эхогенности паренхимы почек по данным УЗИ брюшной полости, была выполнена КТ органов брюшной полости: почки обычно расположены, нормальных размеров и формы, с чёткими контурами. Почечные артерии отходят от аорты в типичном месте, заполняются контрастным препаратом. Паренхима почек неоднородна, обычной плотности с нечёткими участками снижения накопления контрастного препарата в паренхиматозную фазу. ЧЛС не расширена, конкременты не выявлены. Печень и селезёнка без особенностей. Надпочечники увеличены. В теле правого надпочечника определяется округлое образование размерами 25 × 18 мм жировой плотности, накапливающее контрастный препарат (плотность до контрастирования – 6 ед. Н., после введения контрастного препарата – до 47 ед. Н.) Подобное образование размерами 27 × 22 мм определяется в теле левого надпочечника – функционирующие аденомы? Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Аорта и нижняя полая вена не изменены. Было подтверждено поражение паренхимы почек, а также выявлены двусторонние образования надпочечников.

Для уточнения характера нарушения функции почек была проведена динамическая сцинтиграфия почек: накопление индикатора достаточной интенсивности, асимметричное, в области синуса левой почки неоднородно снижено, клиренс паренхимы своевременный с обеих сторон, чашечно-лоханочная система не расширена. Мочеточники не визуализируются, задержка индикатора, расширение, девиация не отмечены. Ренограммы функционального типа, симметричны, близки по амплитуде, не изменены. Умеренно замедлен пассаж мочи из лоханки правой почки. Заключение: накопительно-выделительная функция почек сохранена, умеренные нарушения уродинамики из лоханки правой почки.

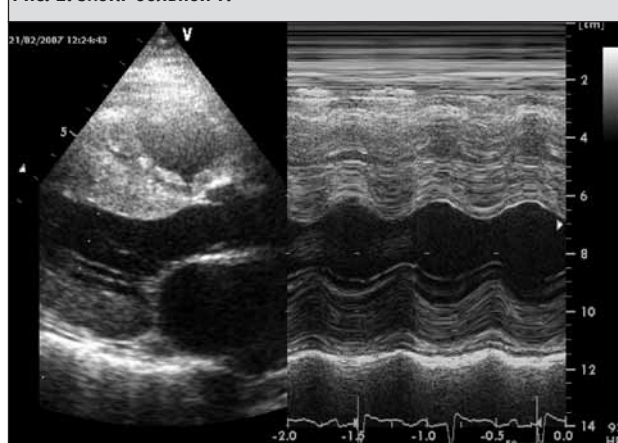
При исследовании онкомаркеров было отмечено повышение уровня маркера СА-125: 159,5 Ед/мл (нормальные значения 0–35), свойственное злокачественной опухоли яичников, но при УЗИ органов малого таза данных за объёмное образование в области яичников не получено, выявлена миома матки малых размеров (18 мм). При маммографии – фиброзно-кистозная мастопатия. Больная консультирована гинекологом: диагностирована миома матки в сочетании с эндометриозом, спаечный процесс в малом тазу. При повторных исследованиях уровень СА-125 составил 53 Ед/мл.

В связи с выявленными на КТ органов брюшной полости двусторонними образованиями надпочечников, больная была консультирована хирургом-эндокринологом доц. Л.И. Ипполитовым: признаков функциональной активности и злокачественной природы образований нет; учитывая их небольшие размеры, маленькую нативную плотность, рекомендовано динамическое наблюдение, КТ через 6 месяцев.

Также больной была выполнена сигмоскопия: сигмовидная кишка со сглаженными складками и «ломанным» сосудистым рисунком от ануса до 40 см – картина катарального проктосигмоидита; вышележащих отделов слизистая не изменена.

Проведенное обследование не выявило опухолевого роста, который мог бы привести к развитию паранеопластических реакций. Вместе с тем обращала на себя особое внимание полиорганность поражений с вовлечением сердца (вы-

Рис. 2. ЭхоКГ больной Т.

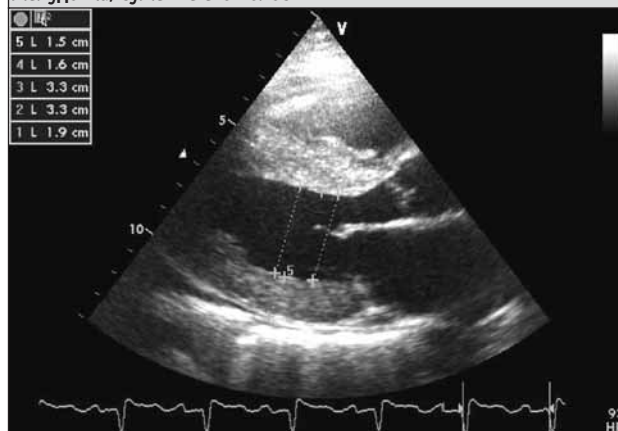


раженные ЭКГ-изменения в сочетании с диастолической дисфункцией), почек (протеинурия, изменения осадка мочи), гидроторакс (транссудат) и гидроперикард, что с большой долей вероятности, при исключении иных причин, заставляло предположить наличие у больной системного болезненного накопления (в первую очередь, системного амилоидоза). Для морфологической верификации амилоидоза была взята биопсия слизистой десны и прямой кишки на амилоид.

Учитывая то, что в ходе проведенного обследования не было обнаружено достоверных признаков злокачественного новообразования, хронических воспалительных и ревматических заболеваний, наиболее вероятным представлялось наличие у больной первичного амилоидоза. Больная была обсуждена с проф. В.И. Маколкиным, который с уверенностью поддержал данную концепцию и рекомендовал провести повторное ЭхоКГ на аппарате с более высокой разрешающей способностью.

При повторном ЭхоКГ, выполненном проф. В.П. Сеговым, выявлена значительная гипертрофия межжелудочковой перегородки до 1,5 см и задней стенки левого желудочка до 1,3 см, диастолическая дисфункция левого желудочка по рестриктивному типу, незначительное количество жидкости в полости перикарда. Особое внимание обращало на себя наличие гиперэхогенных включений в толще миокарда, придающих ему «блестящий» или «сальный» вид (рис. 2–3). С учётом данных ЭКГ (низкий вольтаж зубцов в стандартных отведениях, узкий патологический зубец Q в отведениях V1–5), ЭхоКГ-картина была типична для варианта рестриктивной кардиомиопатии (инфильтративной); вероятнее всего, амилоидоза сердца.

Рис. 3. На ЭхоКГ показано значительное утолщение стенок левого желудочка, сужение его полости



В это же время были получены данные биопсии слизистой десны и прямой кишки, в которых амилоида обнаружено не было. Несмотря на это, мы все же склонялись к диагнозу первичного амилоидоза с поражением сердца и почек. Эту же точку зрения после консультации больной высказал к.м.н. В.В. Рамеев, сотрудник Клиники терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева, занимающийся проблемами амилоидоза, и сделал следующее заключение: «Сочетание рестриктивной кардиомиопатии с поражением почек (протеинурия, сохранная функция почек), кожным геморрагическим синдромом (периорбитальная пурпура) и М-градиентом в крови с высокой вероятностью позволяет обсуждать диагноз AL-амилоидоза системного. Незначительное повышение СРБ позволяет сомневаться в наличии миеломной болезни и с большей долей вероятности предполагать первичный характер амилоидоза. Однако необходимо проведение стеральной пункции (с подсчётом плазматических клеток), иммуноэлектрофореза с применением иммунофиксации, рентгенографии плоских костей. Тенденция к снижению веса вероятнее всего, обусловлена периферической амилоидной нейропатией, с связи с чем больную необходимо проконсультировать у невролога. Для дополнительной морфологической верификации амилоидоза провести биопсию кожи и подкожной клетчатки передней брюшной стенки».

Дальнейшее обследование показало, что при рентгенографии костей свода черепа и костей таза патологических изменений не выявлено. Больная была консультирована неврологом: данных за полинейропатический синдром не получено. При исследовании пунктата костного мозга, полученного при стеральной пункции, было выявлено незначительное повышение количества плазматических клеток до 3,9 %, что не являлось диагностическим критерием миеломной болезни, однако весьма характерно для первичного AL-амилоидоза.

При исследовании белковых фракций крови обращало на себя внимание повышение альфа-2 глобулинов до 15,3 %, и снижение гамма-глобулинов до 5,4 %; при последующих анализах был выявлен М-градиент 7,1–7,4 %.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи выявлена моноклональная секрция G_m (4,8 г/л) и белка Бенс-Джонса γ м (следы); уровень нормальных иммуноглобулинов не снижен; воспалительная диспротеинемия по данным денситограммы и уровню СРБ (6,8 мг/л при норме до 6 мг/л); небольшое повышение содержания β_2 микроглобулина в сыворотке (2,6 мг/л при норме до 2,4 мг/л); неселективная клубочковая протеинурия. Полученные данные также характерны для первичного AL-амилоидоза.

В биоптате подкожной жировой клетчатки в сосочковом слое дермы по ходу коллагеновых волокон отмечено отложение амилоида, окрашиваемого и дающего поляризацию. После обработки дополнительных срезов методом щёлочного гуанидина с последующей окраской конго красным излучением в обычном и поляризованном свете обнаружено: конгофилия амилоидных масс и их свойство двойного лучепреломления исчезает через 1 минуту от начала инкубации. Вместе с тем следует отметить, что данный метод типирования амилоида является приблизительным и не позволяет дать точного ответа. Наиболее точным является иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида. В настоящее время в нашей стране он практически недоступен;

планируется его выполнение в специализированной клинике в Германии.

Таким образом, учитывая клиническую картину: преимущественное поражения сердца и почек, в сочетании с наличием параорбитальных геморрагий, возрастом – старше 40 лет, картиной костного мозга, наиболее вероятно у больной имеет место первичный AL – амилоидоз. Семейный амилоидоз маловероятен в связи с отсутствием сенсорно-моторной невропатии и нарушения вегетативных функций. Данных за миеломную болезнь не получено. Другие формы амилоидоза ещё менее вероятны.

С учётом данных анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: Первичный AL-амилоидоз с поражением сердца и почек: диастолическая ХСН II-III (NYHA), амилоидная нефропатия, двусторонний гидроторакс, гидрперикард. Двусторонние аденомы надпочечников (?). Фиброзно-кистозная мастопатия. Миома матки в сочетании с эндометриозом.

На фоне проводимой в клинике терапии состояние больной оставалось стабильным: одышка практически не беспокоила, «свисты» и «хрипы» в грудной клетке не отмечались, синюшность лица и набухание шейных вен в положении лежа не регистрировались температура тела в пределах нормы, ЧСС 64–84 уд/мин, при аускультации лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушивались. Однако при КТ грудной клетки сохранялось небольшое количество жидкости в плевральных синусах, изменения ЭКГ оставались без динамики, в анализах мочи сохранялась протеинурия и эритроцитурия.

В удовлетворительном состоянии больная была выписана со следующими рекомендациями:

1. Диета с ограничением поваренной соли.
2. Соблюдать режим труда и отдыха, избегать переохлаждений.
3. Приём препаратов: эгилон 50 мг 2 раза в сутки, верошпирон 50 мг/сут, фуросемид 40 мг по чётным дням.
4. Направление на госпитализацию в клинику терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова для проведения специфического лечения.

После выписки из Клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова больная была госпитализирована в клинику терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова, где ей был проведен первый курс специфической терапии амилоидоза мелфаланом в дозе 0,15 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном 0,8 мг/кг/сут. Отмечена хорошая переносимость препаратов, стойкое удовлетворительное состояние больной, отсутствие ухудшения функции почек. Планируется проведение повторных курсов химиотерапии.

Проблема лечения амилоидоза сердца имеет крайне важное значение в терапии амилоидоза в целом, поскольку является фактором, непосредственно влияющим на качество жизни и прогноз этих пациентов. Рестриктивный тип нарушения гемодинамики, сам по себе, определяет прогноз пациента, поскольку является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности [4, 5]. Клиническая значимость поражения сердца, непосредственно связана с длительностью заболевания и степенью выраженности поражения миокарда, которые в свою очередь зависят от типа амилоидоза. Лечение амилоидоза в целом, как и амилоидоза сердца, в частности, носит патогене-

тический характер и, поэтому, определяется типом амилоидоза. По сути, терапия направлена на торможение амилоидогенеза.

Воздействие на амилоидогенез при AL-амилоидозе, так же как и при других плазмноклеточных дискразиях, осуществляется путём подавления в костном мозге клона плазматических клеток, синтезирующих белок-предшественник, которым являются лёгкие цепи иммуноглобулинов. С этой целью применяются различные схемы полихимиотерапии. На сегодняшний день накоплены данные об эффективности перорального приёма мелфалана в сочетании с преднизолоном или высоких доз химиотерапевтических препаратов с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток, однако у пациентов, страдающих AL-амилоидозом с поражением сердца выживаемость значительно хуже [6, 7].

На примере представленной клинической демонстрации видно, что патогенетическое лечение, начатое в соответствии с диагностированным типом AL-амилоидоза, направлено на торможение процесса амилоидогенеза и, следовательно, замедление/предотвращение прогрессирования заболевания, однако оно почти не влияет на регрессирование симптоматики заболевания, поскольку отложение амилоида в тканях – малообратимый процесс. Тяжесть состояния пациентки обусловлена развитием декомпенсированной диастолической сердечной недостаточности на фоне рестриктивной амилоидной кардиомиопатии. Как известно, диастолическая СН в большей степени, чем систолическая СН коррелирует с тяжестью состояния пациентов, толерантностью к физическим нагрузкам и, как следствие, качеством жизни [8]. Терапия диастолической СН, развившейся на фоне амилоидного поражения миокарда, является одним из «краеугольных камней» проблемы амилоидоза в целом, поскольку определяет не только качество жизни, но и прогноз при этом заболевании. По сути, лечение сводится к симптоматическому лечению диастолической СН.

Лечение диастолической СН на сегодняшний день – одна из самых актуальных проблем в кардиологии, прицельное изучение которой широкое распространение получило только в последние десятилетия. Это обусловлено её большой социально-экономической значимостью: смертность от диастолической СН составляет 5–12 % в год [9].

Традиционно, терапия диастолической СН проводится по общим принципам лечения более изученной систолической СН, которая включает в себя в качестве патогенетической терапии, нейрогормональные модуляторы (ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТII), бета-адреноблокаторы и антагонисты альдостероновых рецепторов) и как симптоматическую терапию – диуретики и сердечные гликозиды.

Воздействие на диастолическое наполнение теоретически возможно посредством воздействия на две основные составляющие диастолы – активную релаксацию и пассивные (жесткостные) свойства миокарда. Практически, на сегодняшний день, воздействие на активную релаксацию представляется весьма сомнительным. Что касается «жесткости» миокарда, то при диастолической СН она обусловлена развитием фиброза за счёт избыточного накопления фибриллярного белка коллагена в интерстициальном матриксе. Этот процесс ремоделирования миокарда индуцируется в основном повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) через эффекты ангиотензина II и альдостерон. Следовательно, в патогенетическом лечении диастолической СН основной акцент делается на ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов

ангиотензина II и антагонисты альдостерона. При амилоидной миокардиопатии «жесткость» миокарда обусловлена накоплением в интерстициальном матриксе другого фибриллярного белка – амилоида. Этот процесс напрямую связан с амилоидогенезом и не зависит от активности РААС, поэтому терапия перечисленными выше группами препаратов представляется патогенетически неоправданной.

При поражении сердца по рестриктивному типу нарушается расслабление миокарда левого желудочка, что ведёт к уменьшению конечного диастолического объёма. В этой ситуации даже при сохранной ФВ уменьшается ударный объём и, следовательно, сердечный выброс, который, в свою очередь, определяет поддержание периферического артериального давления. Всё это приводит к артериальной гипотензии. Назначение ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ II, особенно в целевых дозах для лечения сердечной недостаточности, ведёт к ещё большему усугублению гипотензии и вследствие этого часто становится практически невозможным. Кроме этого, при амилоидозе сердца есть ещё одна особенность клинической картины, которая осложняет и без того трудную задачу назначения этих групп препаратов ИАПФ: при первичном амилоидозе часто поражается вегетативная нервная система с развитием синдрома ортостатизма.

Бета-адреноблокаторы при лечении диастолической СН не влияют на податливость миокарда левого желудочка (ЛЖ) и только ухудшают процессы активной релаксации [6, 10, 11]. Назначение их оправдано только в фазу замедленной релаксации ($E/A < 1$) у больных с тахикардией. Однако на этой стадии больные амилоидозом сердца обычно не попадают в поле зрения врачей.

Развитие диастолической СН всегда сопровождается последовательным повышением давления заполнения левого желудочка, возрастанием давления в левом предсердии (ЛП), увеличением давления в лёгочных венах и развитием застоя «по малому кругу», что во многом и обуславливает появление симптоматики хронической СН (одышка, снижение толерантности к физической нагрузке). Назначение диуретиков, снижающих давление наполнения левого желудочка, в данной ситуации вполне оправдано. Однако на стадии рестриктивных нарушений (крайняя степень снижения релаксации стенок ЛЖ), которые часто встречаются при амилоидозе сердца, поддержание наполнения ЛЖ кровью обеспечивается в основном за счёт высокого давления в ЛП. Следовательно, избыточный диурез, который может привести к чрезмерному снижению давления в ЛП, повлечёт за собой уменьшение объёма наполнения ЛЖ и снижение сердечного выброса, что усугубит явления СН. Таким образом, назначение мочегонных, направленное на улучшение клинического статуса пациента, должно проводиться с большой осторожностью, а поддержание «положительного диуреза» следует прекратить при появлении быстрой утомляемости во время физической нагрузки, что является в данной ситуации признаком «фиксации» сердечного выброса, вследствие падения давления в ЛП. Кроме того, терапия мочегонными при амилоидозе сердца ограничивается низким уровнем периферического артериального давления.

Показания для применения дигоксина достаточно противоречивы и требуют предельной осторожности, поскольку он связывается с экстрацеллюлярно расположенными фибриллами амилоида и может быть причиной повышенной чувствительности и токсичности [12, 13].

Таким образом, медикаментозное лечение СН, развившейся вследствие амилоидной кардиопатии, представляется сложной и практически не-

решённой задачей. Амилоид, отложившийся в тканях и будучи по своей структуре фибриллярным белком, достаточно устойчив к резорбции (растворению) димексидом или фибриллексом, следовательно, лечение амилоидоза в основном направлено на торможение процесса амилоидогенеза. Именно поэтому в сложившейся ситуации особое значение придаётся ранней диагностике амилоидной кардиопатии, поскольку только при своевременно начатом воздействии на процесс амилоидогенеза в целом можно ожидать улучшения прогноза таких пациентов.

Литература

1. Walid Hassan, Hani Al-Sergani, Walid Mourad, Rashed Tabbaa. Amyloid Heart Disease // *Tex Heart Inst J*. 2005; 32: 2: 178–184.
2. Little W.C., Downes T.R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance // *Prog in Cardiovas Diseases*. 1990; 32: 273–290.
3. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure // *Eur Heart J*. 1998; 19: 990–1003.
4. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // *Тер. Архив*. 1994; 9: 3–7.
5. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure // *New Engl*

J Med. 1991; 325: 1557–1564.

6. Skinner M., Anderson J., Simms R., et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicines versus colchicines only // *Am J Med*. 1996; 100: 290–298.

7. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R., et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicines alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicines // *N Engl J Med*. 1997; 336: 1202–1207.

8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность*. 2000; 1: 2: 40–44.

9. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort // *JACC*. 1999; 33: 1948–1955.

10. Westermark P., Johansson B., Natvig J.B. Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart // *Scand J Immunol*. 1979; 10: 303–308.

11. Swanton R.H., Brooksby I.A., Davies M.J., Coltart D.J., Jenkins B.S., Webb-Peploe M.M. Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis: studies in six cases diagnosed with endomyocardial biopsy // *Am J Cardiol*. 1977; 39: 658–664.

12. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Dioxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation* 1981; 63: 1285–1288.

13. Cassidy J.T. Cardiac amyloidosis: two cases with digitalis sensitivity // *Ann Intern Med*. 1961; 55: 989–994.

Применение лозартана в кардиологической практике

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Создание и внедрение новых лекарственных средств в кардиологическую практику обусловлено необходимостью воздействия на патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль как в возникновении артериальной гипертензии (АГ), так и в реализации процессов, которые в конечном итоге приводят к формированию большинства кардиоваскулярных нозологий [1].

Из средств, блокирующих РААС, наибольшее распространение получили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), препятствующие переходу ангиотензина I в ангиотензин II (АТ II) путем блокады АПФ. Однако по мере изучения биохимических основ гиперактивации РААС выяснилось, что эту реакцию катализирует не только АПФ, но и эндотелиальная и почечная пептидазы, тканевой активатор плазминогена, химаза, катепсин G и эластаза, которые могут активироваться компенсаторно при применении ИАПФ [2].

АПФ отвечает так же за процесс деградации брадикинина [3], в итоге при применении ИАПФ это вещество накапливается в организме, что, с одной стороны, дополняет гипотензивный эффект, а с другой – является причиной возникновения наиболее характерной побочной реакции – сухого кашля, являющегося самой частой причиной отказа больных от лечения [4].

Процесс разработки новых лекарственных веществ был направлен в русло поиска способов воздействия на ангиотензиновые рецепторы, а имен-

но блокады АТ1-рецепторов, опосредующих негативные эффекты РААС – вазоконстрикцию, повышение синтеза и либерации альдостерона, адреналина и вазопрессина, увеличение реабсорбции натрия, редукцию почечного кровотока, пролиферацию гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Блокада АТ2-рецепторов терапевтически нежелательна [5], поскольку ведёт к потере выгодных организму больного эффектов ангиотензина II – вазодилатации, повышения натрийуреза, либерации оксида азота, антипролиферативного действия (стимуляции апоптоза) [6]. В середине 90-х годов прошлого века в клиническую практику вошли блокаторы АТ1-рецепторов (сартаны), при применении которых удаётся сохранить и усилить благоприятные свойства АТ II, реализуемые через АТ2-рецепторы, чего невозможно достичь при использовании ИАПФ ввиду снижения концентрации АТ II.

В настоящее время экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по изучению гипертензии сартаны (как и диуретики, бета-блокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов) рекомендованы в качестве препаратов первого ряда при лечении АГ [7, 8].

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study, n = 9193) [9], продолжавшееся около 5 лет, стало одним из центральных, продемонстрировавших эффективное воздействие лозартана на конечные точки при АГ. В исследование включили пациентов в возрасте 55–80 лет с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. По истечении 1–2-недельного вводного периода приёма плацебо пациенты с уровнем систолического АД 160–200 мм рт. ст. и диастолического АД – 95–115 мм рт. ст. были рандомизированы в группы приёма лозартана или ателолола. При недостаточном снижении уровня АД допускалось присоединение гидрохлортиазида или других антигипертензивных препаратов, за исключением ИАПФ, сартанов и β-блокаторов.

При подведении итогов выяснилось, что в группе лозартана смерть от всех причин наступила у 63 больных, а в группе ателолола – у 104 больных (p = 0,002). Число умерших в результате кардиоваскулярной патологии составляло 38 в группе лозартана и 61 в группе ателолола (p = 0,028). Ишеми-