

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Бейн Б.П., Драверт Н.Е., Исаков А.В., Ю.А.
Пугачев Ю.А.

**СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
У БОЛЬНОЙ С КАРДИОПАТИЧЕСКИМ
ВАРИАНТОМ СИСТЕМНОГО
АМИЛОИДОЗА**

ГОУ ВПО Кировская ГМА,
Кировская областная клиническая больница.
г. Киров)

Системный первичный амилоидоз проявляется внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. Впервые эта патология описана в XVII веке Боне как «саговая селезенка» у больного с абсцессом печени. В 1856 году Уилкс описал случай первичного амилоидоза в виде «жирных органов» у больного, не имевшего никаких сопутствующих заболеваний. В дальнейшем были выделены старческие (Сойка, 1876 г.) и наследственные (Андраде, 1952 г.) формы амилоидоза, который также разделяли на генетический, первичный и вторичный типы. Наконец, была принята классификация ВОЗ 1993 года, построенная на специфичности основного фибриллярного белка амилоида.

В настоящее время амилоидоз клинически подразделяют на системные и локальные варианты. Среди системных форм, в зависимости от состава фибриллярных отложений, выделяют четыре типа: AL (легкие цепи иммуноглобулинов или их фрагменты); AA (острофазовый альфа-глобулин); SAA, близкий по своим свойствам к С-реактивному белку; $A\beta_2M$ (β_2 -микроглобулин) и ATTR (транспортный белок трансферрин). Развитие AL-амилоидоза возможно при миеломной болезни, болезни Вальденстрема, В-клеточных лимфомах. Может быть также идиопатический (первичный) амилоидоз. Все эти варианты объединены общим патогенезом, однако, первичный амилоидоз представляет наибольшую трудность для распознавания в связи с отсутствием явных признаков гематологического заболевания. Этой форме посвящено наше наблюдение.

Наблюдение. Больная Ф., 45 лет, главный бухгалтер. Предъявляла жалобы на общую слабость, быструю утомляемость и одышку при ходьбе в пределах 100 метров и при нагрузках, головную боль в затылочной области, шаткость и неустойчивость походки, снижение памяти и внимания, асимметрию лица. Похудела за последний год на 10 кг.

Развивалась в детстве, не отставая от свер-

стников. Часто болела простудными заболеваниями, ангинами. В анамнезе язвенная болезнь 12-перстной кишки, пупочная грыжа, диффузное увеличение щитовидной железы.

В течение ряда лет отмечала слабость, повышенную утомляемость при физических нагрузках и на работе. За 2 последних года беспокоила одышка, периодически возникали отеки на ногах и лице.

За год до поступления впервые выявлено персистирующее атипичное трепетание предсердий. С этого же времени стали беспокоить боли в области сердца. Была госпитализирована в кардиологическое отделение КГКБ, где при обследовании выявлено трепетание предсердий, легкие неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. Депрессия интервала ST по данным Холтер-ЭКГ. Признаки хронической сердечной недостаточности 3 ФК, 2 Б ст. Больной проводили восстановление синусового ритма (электрокардиоверсия). Затем ей были назначены амбулаторно перорально локрен 5 мг, верошпирон 100 мг/сут, предуктал МВ длительно, а также варфарин и аспирин, но в связи с язвенным кровотечением – последние заменены на тиклопидин (тикло).

Спустя полгода у больной после перенесенного ОРЗ внезапно появилась асимметрия лица, парез мимических мышц справа. Госпитализирована в неврологическое отделение КОКБ. Получала преднизолон, сосудистые, витаминные препараты с незначительной положительной динамикой: начал закрываться правый глаз, но асимметрия лица сохранялась. На фоне проводимого лечения у пациентки спонтанно произошел срыв ритма сердца, потребовавший перевод в кардиологическое отделение КОКБ.

При поступлении объективно: состояние средней степени тяжести. Питание снижено, рост 163 см, вес 50 кг, индекс массы тела 18,8. Кожные покровы чистые, бледные. Цианоз губ. Тургор кожи снижен, на коже туловища единичные линейные геморрагии, пастозность голеней.

В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах – ослабленное; справа ниже угла лопатки не выслушивается, перкуторно здесь притупление звука. ЧД 20 в минуту, АД 90/70, ЧСС 84-90 в минуту, тоны сердца приглушены, аритмичные. Живот слегка вздут, мягкий, безболезненный, небольшой асцит. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. размеры по Курлову: 15 12 10. Край бугристый, неровный, болезненный. Стул неустойчивый.

Проведено дообследование. В крови - легкая анемия (Hb 110 г/л), лейкоцитоз (14,7 тыс.),

тромбоцитоз (415 тыс.), СОЭ в норме (8 мм/ч).

Биохимические исследования: повышение АСТ (68,3 мкмоль/л) и АЛТ (91,5 мкмоль/л); гаммаглутамилтранспептаза (405 Е/л), щёлочная фосфатаза (974,71 Е/л). Гиперфибриногенемия (5 г/л), гиперхолестеринемия (6,33 ммоль/л); липопротеиды низкой- 4,75 ммоль/л и высокой плотности - 0,73 ммоль/л, триглицериды 1,74 ммоль/л.

В моче незначительная протеинурия (0,33 г/л), суточная протеинурия 0,273 г/сут. Повышение альдостерона крови (902,4 pg/ml), повышение кортизола крови (8 ч. – 748,4 нмоль/л, 17 ч. – 557,2 нмоль/л, 22 ч. – 664,7 нмоль/л).

Рентгенография органов грудной клетки - правосторонний выпотной паракостальный и осумкованный плеврит. Рентгеновские признаки легочной гипертензии.

ЭКГ - трепетание предсердий, ЧСС 75-160 в минуту. Выраженные реполяризационные изменения верхушечно-боковой области.

ЭХО-КС - выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка. Индекс массы миокарда левого желудочка - 188 г/кв. м; межжелудочковая перегородка 15 мм, задняя стенка левого желудочка 15 мм, масса миокарда левого желудочка 287 гр. Снижение сократимости миокарда (фракция выброса левого желудочка 20%). Правые отделы не расширены. Относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Регургитация на аортальном клапане.

УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости - диффузные изменения щитовидной железы; небольшой асцит; правосторонний гидроторакс; диффузные изменения печени.

Рентгенография желудка - хронический гастрит, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки; бульбит, дуоденит, дуоденостаз.

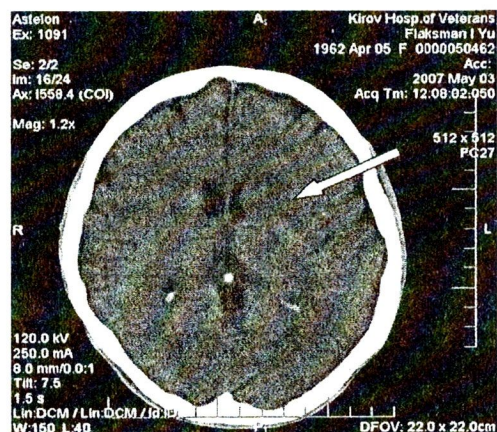


Рис.1 КТ головного мозга б-ой Ф., 45 лет
Визуализируется очаг ишемии в области базальных ганглиев слева (показано стрелкой).

За время пребывания в стационаре сохранялись одышка, артериальная гипотензия. Наблюдалось увеличение печени до +7 см из-под края реберной дуги, прогрессивно снижался вес до 44 кг. Получала симптоматическое лечение: тиклид, берлитион, предуктал МВ, мильгамма, никотиновая кислота, прозерин.

Больная была консультирована фтизиатром, нефрологом, ревматологом, гастроэнтерологом, гематологом. Для исключения гематологического заболевания проведена стерильная пункция. По данным миелограммы, данных за патологию костного мозга нет. Плазмоциты 1,6%.

В связи с данными эхокардиоскопии и картиной мультисистемного поражения выполнена биопсия слизистой левой щеки.

Через 5 дней у больной на фоне трепетания предсердий произошло внезапное ухудшение состояния. Вечером во время посещения больной родственниками (больная сидела на кровати и разговаривала) внезапно перестала разговаривать, стала заторможена, адинамична. Уложена в кровать.

При осмотре врачей состояние тяжелое. В легких - ослабление дыхания, в нижних отделах дыхание не прослушивается, перкуторно - притупление. Тоны сердца аритмичные, ЧСС 84 в минуту, АД 90/60. Живот слегка вздут, асцит. Печень выступает на 7 см из-под края реберной дуги. Отечность голеностопных суставов, больше справа.

Неврологический статус: сознание ясное, в месте, времени, собственной личности ориентирована. На большинство вопросов отвечает кивком головы, дает понять, что слышит и понимает вопрос. Обращенную речь понимает, собственная речь обедненная, без прилагательных; на вопросы отвечает правильно, но односложно, нарушено повторение фразы «сыворотка из-под простокваши». Фон настроения ровный. При скрининговой оценке по шкале MMSE выявлены предметные когнитивные нарушения (26 баллов).

Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки S>D (анизокория с детства); реакция зрачков на свет слева сохранена, справа ослаблена; глазные щели D>=S. Движения глазных яблок в полном объеме, диплопии, нистагма нет. Чувствительных нарушений на лице нет. Тонус жевательных мышц симметрично снижен. Лагофтальм справа, правый угол рта опущен. Язык с легкой девиацией вправо. Глотание не нарушено.

Парезов конечностей не отмечалось. Сила и тонус мышц диффузно снижены, амплитуда

сухожильных и периостальных рефлексов с рук повышена с расширением рефлексогенных зон, с лёгким акцентом справа; с ног рефлексы низкие, D=S. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы вялые. Чувствительность на конечностях и туловище не нарушена. В позе Ромберга больная пошатывается, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, адиadoхокинеза нет. Функции тазовых органов не нарушены.

КТ головного мозга - в левой теменной области и проекции базальных ядер слева визуализируется неправильной формы гиподенсная зона размером 33 x 22 мм, с деформацией переднего рога левого бокового желудочка. В белом веществе обоих полушарий головного мозга визуализируются очажки пониженной плотности без четких контуров. Боковые желудочки асимметричны - ширина правого до 15 мм, левого до 12 мм. Ширина третьего желудочка 6 мм, четвертый желудочек расположен обычно не деформирован. Кортикальные борозды больших полушарий головного мозга и мозжечка расширены, количество их увеличено. Субархноидальные пространства в лобных областях расширены до 12 мм. Хорошо визуализируются силвиевы борозды.

Ухудшение состояние расценено как ишемический инсульт кардиоэмболического типа. К терапии добавлены клексан, нейропротекторы. Речевая дисфункция сохранялась около 2 недель.

В повторном анализе крови отмечено нарастание тромбоцитоза с уменьшением лейкоцитоза. Кардиоферменты, креатинин, мочевины, параметры свертывающей системы крови - в пределах нормы.

В связи с нарастанием тяжести состояния (инсульт, выраженная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) больная переведена в реанимационное отделение. К терапии добавлены дигоксин, диуретики, фраксипарин.

Рентгенография грудной клетки в динамике показала отрицательную динамику в виде увеличения количества жидкости в правой плевральной полости (с верхним косым уровнем на переднем отрезке 3 ребра) и появлением небольшого количества выпота в левой плевральной полости.

В завершении получен результат патологогистологического исследования кусочка слизистой оболочки щеки. В подэпителиальном слое обилие сосудов с утолщенными стенками. Специфическая окраска на амилоид - конго красный - положительная, отмечается обильное отложение амилоидных масс в стенках сосудов.

Эти данные верифицировали прижизненный диагноз у больной - системный амилоидоз. Больной назначена специфическая терапия: колхицин по 1 мг/сутки.

Через неделю сочетанной терапии отмечено спонтанное восстановление синусового ритма. ЭКГ продемонстрировала синусовую тахикардию - 99 уд/мин. Электрическая ось сердца расположена вертикально; сохраняется наджелудочковая экстрасистолия. Нет прогрессии изменений зубца R в отведениях V1-V3. Выражены реполяризационные изменения верхушечно-боковой и нижней стенок.

Допплерографическое исследование сосудов головного мозга. Гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных и церебральных сосудов не обнаружено. Гипоперфузия по сонным и позвоночным артериям на экстракраниальном уровне. Гипоперфузия по левой средней мозговой артерии и обеим задним мозговым артериям. Задние соединительные артерии не функционируют. Снижение цереброваскулярной реактивности в бассейнах левой средней мозговой и позвоночных артерий.

Клинический диагноз при выписке больной из стационара. Первичный (идиопатический) амилоидоз с поражением сердца - рестриктивная кардиомиопатия с нарушением диастолической и систолической функции, концентрическая гипертрофия левого желудочка миокарда. Пароксизмальная и персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолия, редкие пароксизмы и рецидивы, гемодинамически значимые; наджелудочковая экстрасистолия. ХСН 2 Б, ФК III. Гидроторакс.

Состояние после ишемического инсульта кардиоэмболического типа в бассейне левой средней мозговой артерии, с микросимптоматикой и с частичной моторной афазией кондуктивного типа - на фоне дисциркуляторной энцефалопатии II степени. Остаточные явления нейропатии лицевого нерва справа.

Первичный амилоидоз с поражением почек (нефротический синдром, ХПН 0), надпочечников, печени, 12-перстной кишки (дуоденостаз). Язвенная болезнь 12-перстной кишки в фазе ремиссии. Хронический поверхностный гастрит, бульбит, в фазе обострения.

Обсуждение

Клиническая картина первичного амилоидоза многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов - сердца, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени и других. Сказанное определяет характерный для амилоидоза полиморфизм симпто-

матики и отсутствие патогномичных клинических проявлений. Поэтому диагноз амилоидоза является, преимущественно, морфологическим, устанавливаемым *post factum*. По данным патологоанатомов, число случаев клинически нераспознанного амилоидоза в целом составляет 52%, а первичного амилоидоза - 80% (Н.С. Мазалова).

О серьезности заболевания свидетельствует прогрессирующее течение амилоидоза и неблагоприятный прогноз. Основные причины смерти - аритмии и почечная недостаточность. Реже больные умирают от желудочно-кишечного кровотечения, легочной и сердечной недостаточности, инфекции, истощения. По данным О.Н. Виноградовой (1980), наименьшая длительность жизни при первичном генерализованном амилоидозе от его первых проявлений составляет 8 месяцев, наибольшая - 39 лет, в среднем 1-3 года.

Несмотря на трудности прижизненной диагностики первичного амилоидоза, некоторые симптомы и симптомокомплексы являются достаточно характерными, и их наличие у больного позволяет заподозрить AL-амилоидоз. К ним относятся следующие симптомы.

1) идиопатическая сенсорно-моторная периферическая нейропатия, в том числе крапильных нервов;

2) рестриктивная кардиомиопатия;

3) ревматоидоподобный артрит с незначительными воспалительными проявлениями и преимущественным поражением крупных суставов (плечевых);

4) макроглоссия;

5) геморрагический диатез вследствие приобретенного дефицита X-фактора свертывания крови;

6) идиопатический нефротический синдром;

7) идиопатический синдром запястного канала;

8) нетромбоцитопеническая пурпура с индурацией кожи, постпроктоскопическая пурпура;

9) необъяснимая гепатомегалия и синдром мальабсорбции.

Однако, эти симптомы являются не патогномичными и реальные трудности диагностики видны из приведенного наблюдения. Первоначально заболевание у описываемой пациентки дифференцировали с широким кругом патологии: болезни накопления, полимиозит, коллагенозы, лимфома, туберкулез, внелегочный саркоидоз, онкологическая патология (не исключался гепатоцеллюлярный рак, миеломная болезнь).

Заподозрить диагноз амилоидоза на клиническом этапе позволили следующие симптомокомплексы. Во-первых, наличие многообразия

клинической симптоматики, свидетельствующей о множественном поражении внутренних органов (сердца, печени, почек, ЖКТ), сформировавшейся у 45-летней женщины в течение года. Во-вторых, имело место вовлечение периферической нервной системы в виде идиопатической нейропатии правого лицевого нерва. Существенный вклад внесли данные эхокардиографии, демонстрирующие концентрическую гипертрофию миокарда; диффузное снижение сократительной способности миокарда (рестриктивная кардиомиопатия), а также ультразвуковой феномен «свечения» или «granular sparkling» («сальное сердце»), являющийся характерным признаком амилоидоза сердца.

Поражение сердечно-сосудистой системы относится к ведущим признакам первичного генерализованного амилоидоза, но чаще всего оно не является ранним признаком (Тарсеев Е.М., Виноградова О.Н., 1980). У больных системным амилоидозом развивается рестриктивная кардиомиопатия, причиной которой является амилоидная инфильтрация сердечной мышцы. При кардиопатическом AL-амилоидозе встречаются тромбэмболии в большом и малом кругах кровообращения, наблюдается рефрактерная к лечению застойная сердечная недостаточность с тенденцией к гипотонии.

У данной больной имелась изначальная кардиопатия. На фоне нарастания сердечной недостаточности и нефротического синдрома отмечалось повышение свертываемости крови: увеличение уровня тромбоцитов, фибриногена, изменение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне замедления кровотока. Это способствовало повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов с образованием тромбов, что явилось причиной эмболии мозговых артерий. Риск эмболического инсульта особенно повышен у пациентов с фракцией выброса менее 35% - у нашей больной фракция выброса левого желудочка составляла 20%.

С учетом клинической картины - внезапное появление неврологической симптоматики у активно бодрствующей пациентки, максимальная выраженность неврологического дефицита с дебюта заболевания, локализация инфаркта в зоне васкуляризации левой средней мозговой артерии, средние размеры инфаркта (33 × 22 мм), наличие кардиальной патологии, отсутствие грубого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий - наиболее вероятен кардиэмболический тип инфаркта мозга подкорковой локализации (глубокие ветви левой СМА). Причиной дисфазии при подкорковом инфаркте могла быть деафферентация коры, в результате

анатомического перерыва ассоциативных корково-подкорковых путей, а также вовлечения в процесс подкорковых структур, принимающих участие в осуществлении речевых функций. В связи с этим, речевые нарушения у больной носили характер кондуктивной эфферентной афазии по А.Р. Лурия. Об этом же свидетельствует быстрый регресс речевых нарушений.

По данным литературы (О. Семенова, А. Кириченко, 1998; Л. Козловская, 2000) для системного амилоидоза не менее характерно развитие амилоидной ангиопатии, проявляющейся частыми кровоизлияниями различной локализации. При этом гематомы обычно бывают больших размеров, могут развиваться одновременно или последовательно в нескольких местах - в виде кожных кровоизлияний, периорбитальных кровоизлияний (симптом «глаза енота»), внутримозговых гематом периферической корково-подкорковой локализации. Указанные проявления, однако, являются возрастзависимыми и появляются на поздних этапах болезни, свидетельствуя о тяжести развития системного амилоидоза.

Данный клинический случай интересен возникновением ишемического, а не геморрагического инсульта на фоне далеко зашедшего системного амилоидоза. Очевидно, что это обусловлено преимущественным поражением у больной миокарда, приведшему к выраженной сердечной недостаточности, замедлению кровотока, снижению АД, ухудшению реологических свойств крови. Ранее описанные в литературе случаи ишемического инсульта у больных с амилоидным поражением миокарда (Ф.Р. Хамитова 2001, Л.В.Козловская, 2002) основывались на секционных наблюдениях. Поэтому прижизненная диагностика генерализованного идиопатического амилоидоза в нашем наблюдении и использование специфической терапии представляет интерес для клинической практики. Следует подчеркнуть роль консилиума специалистов в вероятностной диагностике данной патологии.

Литература

1. Л.В. Козловская Новое в диагностике и лечении амилоидоза//Рос. Мед. Журнал 2000, №2, с.46-50
2. Л.В. Козловская Системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением легких и сосудов//Клиническая медицина, 2002, т.80, №11, с.74-77.
3. Е.В. Захарова Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз, лечение //Лечащий врач. – 2004. №3, с. 60-64.
4. С.Б. Шустов Амилоидоз сердца. 1 и 2

части. //Новые С-Пб. Врачебные ведомости. – 2002 - №2, с. 21-25, №3 с.38-41.

5. Ф.Р. Хамитова Случай первичного генерализованного амилоидоза //Терапевт. Архив 2001, т.73, №10 с.21-22.

6. Случай первичного амилоидоза сердца. //Клиническая медицина, 1993, №1, с. 36-37

Summary

B.N. Beyn, N. E. Dravert, A.V. Isakov,
Y.A. Pugachev.

Case of an ischemic insult at the patient with cardiopathic a variant of a systemic amyloidosis
Kirov State Medical Academy, the Kirov regional hospital

Observation systemic AL-amyloidosis with a primary lesion of heart is presented. The amyloid lesion of heart was showed expressed restrictive by a heart failure led an ischemic stroke in pool of the left medial cerebral artery. The given clinical case is interesting by occurrence ischemic, instead of a hemorrhagic insult on a background of far come systemic amyloidosis. For clinical practice intravital diagnostics systemic an idiopathic amyloidosis and use of specific therapy is of interest