

# Амилоидоз сердца: определение, диагностика, лечение. Клинический случай

М.И. Лугай, И.П. Голикова, А.В. Цыж, В.В. Бугаенко

ГУ «Национальный научковый центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** отложения амилоида, белок-предшественник, органы-мишени, гипертрофия миокарда, рестриктивная кардиомиопатия, трансплантация

Амилоидоз – это группа заболеваний, при которых в одном или нескольких органах наблюдаются отложения амилоида – особого белка фибриллярной структуры. У человека описаны более 20 различных белков-предшественников амилоида, способных депонироваться в фибриллярном матриксе определенных тканей.

Впервые термины «amylo» или «amylum» в значении «растительный крахмал» использовал в 1838 г. немецкий ботаник Маттиас Шлейден, в 1842 г. К. Рокитанский применил термин «амилоид» при описании увеличенной печени и селезенки у больных с хроническими заболеваниями при так называемой «сальной» болезни. В 1854 г. Р. Вирхов использовал йод для окрашивания и выявления на светооптическом уровне вещества, откладывающегося в тканях у больных туберкулезом, сифилисом, актиномикозом [2]. В дальнейшем была установлена белковая природа амилоида и только через 100 лет с помощью электронного микроскопа показана его фибриллярная структура [27].

В экономически развитых странах чаще встречаются три основных типа амилоидоза, которые поражают сердце: амилоидоз легких цепей (AL), сенильный системный амилоидоз (SSA) и семейный амилоидоз (FAP), последний чаще всего является результатом мутации транстиретина. В развивающихся странах более распространен вторичный амилоидоз (AA), возникающий как следствие хронических инфекций и их неэффективного лечения. У лиц пожилого возраста встречается изолированный амилоидоз предсердий (IAA). Гораздо реже наблюдаются варианты амилоидоза, не связанные с мутацией транстиретина: их причиной могут быть мутации фибриногена, апопротеина и джелсолина [8].

Некоторые ученые выделяют амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом. Эти редкие типы заболевания могут привести к значительному поражению сердца.

Сердце – это доминирующий орган-мишень при системном амилоидозе, но при некоторых формах заболевания встречается его изолированное поражение. У пациентов с амилоидозом, подтвержденным некардиальной биопсией, вовлечение сердца подтверждается или положительными результатами биопсии миокарда, и/или увеличением толщины стенок левого желудочка – ЛЖ (межжелудочковой перегородки > 12 мм) при отсутствии артериальной гипертензии (АГ) или других возможных причин истинной гипертрофии ЛЖ (10-й Международный симпозиум по амилоидозу, 2004) [13, 17].

Важным вопросом остается ранняя диагностика амилоидоза, так как при наличии клинически значимых поражений сердца прогноз крайне неблагоприятен, в связи с быстрым прогрессированием заболевания. При отсутствии адекватного лечения утолщение стенок миокарда у больных с AL-амилоидозом может значительно прогрессировать – до 1,45–2,16 мм/мес и приводить к развитию застойной сердечной недостаточности (СН) и смерти в течение 6 мес [25]. При поздней диагностике общая тяжесть состояния этих пациентов не позволяет проводить им современное эффективное лечение (интенсивная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, трансплантация органов: сердца, печени или почек) [39]. Точное типирование амилоидных отложений имеет первостепенное значение для выбора соответствующей терапии. Тип амилоида, степень вовлечения органа в патологический процесс, а также отдельные мутации опре-

деляют варианты лечения, которое может осуществляться только в специализированных отделениях, имеющих определенный опыт диагностики и лечения этого заболевания.

## Типы амилоида, влияющие на сердце

### Амилоидоз легких цепей

AL-амилоидоз (первичный, идиопатический амилоидоз) встречается примерно одинаково часто у мужчин и женщин, как правило, в возрасте старше 50 лет. Распространенность AL-амилоидоза, по данным Национального центра медицинской статистики США, – 4,5 случая на 100 000. Рост заболеваемости, стандартизированный по возрасту, составляет 5,1–12,8 на миллион человеко-лет – примерно 3200 новых случаев в год.

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  $\lambda$ -, реже  $\kappa$ -типов). Установлено, что субъединицы AL-фибриллярного белка состоят в основном из переменных участков легких цепей. Часто наблюдаемые замены отдельных аминокислот в переменных участках, обуславливают дестабилизацию этих молекул, повышая вероятность образования фибрилл амилоида [1]. При этом дискразия плазматических клеток подобна той, которую наблюдают при множественной миеломе, но отличается от нее. Миелома может сопутствовать AL-амилоидозу в 10–15 % случаев как отдельное, параллельное заболевание плазматических клеток и предвещает плохой прогноз.

Основные органы-мишени при AL-амилоидозе: сердце (60–90 %), почки (74 %), печень (27 %), периферическая нервная система (22 %) и вегетативная нервная система (18 %). Синдром карпального канала (сдавливание срединного нерва отложениями амилоидных масс в области карпальной связки) встречается в 20 % случаев и может быть первым проявлением заболевания в течение многих лет. У большинства пациентов (69 %) при AL-амилоидозе в патологический процесс вовлечены несколько органов, кардиальные симптомы имеют около

20 % этих больных, и приблизительно в 5 % случаев встречается изолированное поражение сердца [21]. При отложении амилоида в сосудах, особенно мелких сосудах миокарда, может появиться симптоматика классической стенокардии напряжения. Наличие амилоидоза сердца указывает на наихудший прогноз по сравнению с поражением других органов. Средняя выживаемость таких больных составляет 13 мес без лечения и может увеличиваться до 17 мес при постоянном приеме мелфалана и преднизолона, а при наличии симптомов СН – около 6 мес. Только у 5 % больных отмечают выживаемость до 10 лет [26].

Биопсия костного мозга необходима для того, чтобы определить процент плазматических клеток и наличие множественной миеломы. При AL-амилоидозе он обычно составляет 5–10 %, иногда до 20 % (в норме  $\leq 4$  %). Плазматические клетки продуцируют иммуноглобулины  $\kappa$ - или  $\lambda$ -изотипов, которые могут быть выявлены приблизительно у 92 % пациентов. При AL-амилоидозе преобладают легкие цепи  $\lambda$  над  $\kappa$  в соотношении 3 : 1 [3], а при миеломе обычно наблюдают обратное соотношение – 2 : 3. У больных с AL-амилоидозом число плазматических клеток, степень их клональности, количество легких цепей и их изотипов связаны с выживаемостью.

Прогноз при AL-амилоидозе неблагоприятный.

### Сенильный системный амилоидоз

Белком-предшественником системного сенильного амилоида является немутантный «дикий» (*wild-type*) транстиретин, который откладывается преимущественно в сердце. Варианты старческого амилоидоза – диффузные интерстициальные фибриллярные отложения в миокарде, мультифокальный массивный амилоидоз миокарда, диффузный интерстициальный сетчатый (псевдогипертрофический) кардиальный амилоидоз, амилоидоз венечных артерий (мультинодулярный стенозирующий коронарный амилоидоз) и амилоидоз аорты. Поражение сердца при старческом амилоидозе клинически часто не проявляется [17]. В целом заболевание (не имея патогномичных симптомов) протекает под маской самых различных состояний и принимается за гипертрофическую кардиомиопатию или ишемическую болезнь сердца (ИБС). Чаще всего SSA – болезнь мужчин

старше 65 лет, у лиц старше 80 лет его распространенность колеблется от 25 до 35 %. В редких случаях заболевание начинается в молодом возрасте; эти пациенты, как правило, нуждаются в пересадке сердца [18].

Как следует из названия, эта форма амилоида действительно имеет системное распространение. Кроме сердца и легких, SSA находят также в желудочно-кишечном тракте, печени, селезенке и эндокринных железах, а также костном мозге и языке. Поражение почек встречается реже, но нарушение их функции может возникать на более поздних стадиях заболевания, когда сердечный выброс очень низкий. Основное проявление заболевания, почти всегда, – застойная СН. По данным аутопсии, у 22–36 % людей старше 80 лет выявляют отложения амилоида в миокарде, но этого, как правило, недостаточно, чтобы влиять на сердечную деятельность. SSA имеет медленно прогрессирующее течение, и средняя выживаемость составляет 7,5 года по сравнению с 15 мес у больных с AL-амилоидозом, при одинаковой степени утолщения стенок ЛЖ [32].

Заболевание следует заподозрить у пожилых пациентов мужского пола с необъяснимым утолщением стенок ЛЖ, выявленным методом эхокардиографии и клинической картиной недостаточности обоих желудочков. Вольтаж ЭКГ может быть нормальным; часто регистрируют фибрилляцию/трепетание предсердий или нарушение проводимости, требующее установки постоянного кардиостимулятора.

### **Наследственный системный амилоидоз**

Семейный амилоидоз – группа аутосомно-доминантных заболеваний, связанных с мутацией в генах белков-предшественников. Мутантные белки, в отличие от обычных, нестабильны и при определенных условиях могут преципитировать в фибриллярные структуры. Обычно семейный амилоидоз (несмотря на его наследственную природу) проявляется только к середине жизни. Для установления диагноза могут быть полезными семейный анамнез неврологических заболеваний, СН или преждевременной смерти, хотя часто это спонтанные случаи, и в предыдущих поколениях был пропущен или поставлен неправильный диагноз [17].

#### *Транстиретинный вариант*

Транстиретин – наиболее распространенный белок в этой категории амилоидоза, кото-

рый преимущественно синтезируется в печени в небольшом количестве. В настоящее время идентифицировано около 100 различных мутаций. При этом само наличие мутации не всегда связано с развитием заболевания, а зависит от родственных или этнических особенностей. Из 75 известных в настоящее время клинических фенотипов мутаций около 44 (59 %) связаны с поражением сердца в большей или меньшей степени [18]. Две наиболее распространенных мутации – метионин и валин (в позиции 30), которая встречается почти во всем мире, и изолейцин и валин (в позиции 122), которая присутствует приблизительно у 4 % афроамериканского населения. Интересная особенность: амилоид, развивающийся из немутантного транстиретина и являющийся причиной системного сенильного амилоидоза, может сосуществовать с мутировавшими формами амилоидных отложений транстиретина [12].

#### *Варианты мутации фибриногена, аполипопротеинов, джелсолина*

Мутации фибриногена, аполипопротеина AI (апоAI) и аполипопротеина AII (апоAII) также могут быть причиной амилоидоза сердца.

При мутации фибриногена чаще всего регистрируют поражение почек. У больных с этим типом амилоидоза даже при длительном наблюдении (около 4 лет) экстраренальные заболевания встречаются редко. Семейный анамнез часто отсутствует, что значительно усложняет диагностику. Основные клинические проявления – протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность. Тем не менее, иногда встречается поражение сердца; и если оно присутствует, то может быть достаточно серьезным, требующим трансплантации сердца.

Мутации апоAI также вызывают заболевание почек, которое проявляется прогрессирующей почечной недостаточностью. В отличие от AL-амилоидоза, где протеинурия достигает > 3 г/сут, апоAI патология почек может быть и без протеинурии. У части этих пациентов может развиваться прогрессирующая кардиомиопатия и СН. Подобно немутантному транстиретину, немутантный апоAI также имеет тенденцию к формированию фибрилл амилоида, которые, как правило, локализованы внутри сосудов.

Редкая форма наследственного амилоидоза – мутация гена, кодирующего белок джелсолин (также называемый «финский наследственный амилоидоз» или «амилоидоз Meretoja»).

Заболевание является эндемичным в Финляндии, но время от времени его диагностируют во всем мире. Клинические симптомы отражают системный характер этого типа амилоидоза и проявляются черепными нейропатиями, кожными изменениями (*cutis laxa* – синдром «вялой кожи»), дистальными периферическими нейропатиями, поражением почек, а также решетчатой дистрофией роговицы. Изменения в сердце при джелсолиновом амилоидозе, как правило, ограничиваются проводящей системой [43]. Поражение органов-мишеней может быть серьезным, зарегистрированы случаи смерти, связанные с почечной и сердечной патологией у больных с этим типом наследственного амилоидоза.

### Неидиопатические и ненаследственные разновидности амилоидоза

#### *Изолированный амилоидоз предсердий*

В отличие от сенильного амилоидоза, который преимущественно встречается у мужчин, изолированный амилоидоз предсердий чаще наблюдают у пожилых женщин. Причина такого гендерного распределения пока не выяснена. Реже IAA может встречаться у молодых больных с пороками сердца и у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Линейные амилоидные депозиты под эндокардом чаще откладываются в левом предсердии, что может усиливать гетерогенность кардиомиоцитов и способствовать развитию постоянной формы фибрилляции предсердий [7]. Белком-предшественником при IAA выступает предсердный натрийуретический пептид. Данный тип амилоидоза не является системным и не имеет большого клинического значения, за исключением возможного развития мерцательной аритмии. Однако роль амилоидных отложений в развитии и поддержании фибрилляции предсердий нуждается в дальнейшем изучении [28].

#### *Вторичный амилоидоз*

Во всем мире вторичный амилоидоз – один из наиболее распространенных системных амилоидозов. Его развитие часто ассоциируется с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, бронхит, лепра, анкилозирующий спондилит, псориаз, артрит, опухоли, в том числе гематологические (лимфомы, лимфогранулематоз), хронические заболевания кишечника (болезнь Крона).

AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника – специфического острофазового белка (у человека имеется несколько его молекулярных форм), близкого по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку, который продуцируется в ответ на воспаление. Это, вероятно, объясняет, почему амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях развивается только у части больных, несмотря на повышенную выработку этого острофазового белка [1]. Среди органов-мишеней AA-амилоидоза чаще поражаются почки, реже – печень, селезенка и кишечник. Недавнее крупное исследование, в котором анализировали результаты аутопсии пациентов, страдавших ревматоидным артритом, показало, что отложение амилоида часто клинически бессимптомное, и субклиническое поражение сердца встречается так же часто, как и поражение почек. Есть данные, что 5-летняя выживаемость пациентов с амилоидозом ревматической этиологии, у которых сердце вовлечено в патологический процесс, составляет 31,3 % при 63,3 % – у больных с непораженным сердцем.

*Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом*, развивается у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся в течение длительного времени на гемодиализе. Патогенез связан с отложением  $\beta_2$ -микроглобулинов подвида A $\beta$ 2M, которые не фильтруются через большинство диализных мембран современного типа и задерживаются в организме. Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке больных на длительном гемодиализе повышается в 20–70 раз, что служит основой для развития амилоидоза. Белок может накапливаться как вследствие нарушения функции почек, так и неэффективного гемодиализа [20]. Основные органы-мишени – кости, периартикулярные ткани, реже отмечают поражение миокарда, перикарда и клапанов сердца. Известно, что трансплантация почек нормализует концентрацию  $\beta_2$ -микроглобулина.

### Диагностика амилоидоза сердца

Диагностика поражения сердца амилоидозом состоит из трех этапов. На начальном этапе (этап I) следует заподозрить наличие заболевания (что часто может быть затруднено из-за многочисленных, неспецифических и системных симптомов) и гистологически подтвердить при-

сутствие амилоида. Этап II включает в себя подтверждение того, что сердце вовлечено в патологический процесс. И, наконец, необходимо определить точный тип амилоида (этап III), так как от этого зависит лечение и прогноз больного.

### **I этап: определение наличия амилоидных отложений**

Необходимо помнить, что амилоидоз – это причина набора, на первый взгляд, не связанных между собой симптомов. Классические признаки иногда позволяют заподозрить наличие амилоидоза. Макроглоссия является практически патогномоничной для AL-амилоидоза (при отсутствии акромегалии, микседемы), но встречается только в около 10 % случаев. Перiorбитальную пурпуру («глаза енота / панды») – следствие хрупкости сосудов, наряду с более серьезными кровотечениями, наблюдают примерно у трети пациентов с AL-амилоидозом. При этом не следует забывать, что часто повторные петехиальные поражения век и перiorбитальной области могут быть вызваны механическим раздражением (трением) кожи вокруг глаз, кашлем или чиханием. Из-за мультисистемной природы AL-амилоидоз может манифестировать целым рядом не связанных между собой расстройств, но выявление поражения нескольких органов и систем позволяют предположить наличие амилоидоза [34].

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

Следует с осторожностью относиться к наличию моноклональной гаммапатии у пациентов с подозрением на AL-амилоидоз, поскольку

ее часто регистрируют у пожилых лиц (5–10 %) и могут обнаруживать у пациентов с не-AL-амилоидозом. В настоящее время количественное определение сывороточных  $\kappa$  и  $\lambda$  свободных легких цепей (FLC) стало установленным стандартом в диагностике, прогнозе и последующем наблюдении при AL-амилоидозе. Чувствительность этого теста для выявления парапротеина в 10 раз выше иммунофиксации и, как правило, дает возможность выявить заболевание, даже если результат иммунофиксации отрицательный. И хотя эта методика не специфична для AL-амилоидоза, так как моноклональные FLC обнаруживают примерно у 50 % пациентов с моноклональной гаммапатией и практически у всех больных с миеломой, нормальное количество FLC делает диагноз «AL-амилоидоз» маловероятным [15].

При подозрении на AL-амилоидоз биопсия костного мозга обязательна для определения процента плазматических клеток. Пул моноклональных плазматических клеток регистрируют приблизительно у 84 % пациентов с AL-амилоидозом при использовании иммунофлюоресцентного метода. Значительное повышение числа плазматических клеток в пунктате (> 20 %) свидетельствует о сосуществовании миеломы [42].

При отрицательных результатах анализа FLC и биопсии костного мозга, особенно при отсутствии моноклональных групп клеток при иммунофиксации, необходимо начинать поиск других форм амилоидоза.

Формальный диагноз обнаружения амилоида требует проведения биопсии тканей с последующим окрашиванием образцов Конго красным (фибриллы амилоида дают двойное лучепреломление при просмотре в поляризованном свете). Биопсию следует проводить из легкодоступных, безопасных и, вероятно, вовлеченных в патологический процесс тканей. Наиболее часто это подкожная жировая клетчатка передней брюшной стенки (капилляры подкожной клетчатки часто поражаются амилоидом) [4, 6], но могут быть почки, сердце, периферические нервы, слюнные железы, печень, слизистая желудка, кишечника, десны или костный мозг. Если производится биопсия пораженного органа, то частота положительных результатов достигает 90 %, и чем больше инфильтрация амилоидом основного органа-мишени, тем больше возможность его обнаружения в других

местах. Иногда отложения амилоида находят случайно, например в тканях карпального канала при выполнении процедуры декомпрессии или в костном мозге при диагностике неспецифических гематологических аномалий. В таких случаях тщательный поиск системного заболевания обязателен.

В настоящее время есть возможность определять антитела к наиболее известным белкам амилоидных фибрилл (более чувствительный метод диагностики для AA-, в меньшей степени для AL-амилоида).

Для оценки распределения амилоида в организме в последние годы используют метод сцинтиграфии с меченым сывороточным P-компонентом амилоида. P-компонент содержится в небольшом количестве (5–10 %) в амилоиде всех типов. Радиоактивный изотоп, введенный больному амилоидозом, специфически обратимо связывается с амилоидными отложениями и визуализируется количественно на серии сцинтиграмм. Данная методика наиболее информативна для выявления поражения печени, почек, селезенки, приблизительно в 30 % случаев – поражения костного мозга и мало информативна для диагностики амилоидоза сердца, из-за медленного прохождения крови через эндотелий капилляров миокарда. Дополнительное преимущество методики – возможность оценить эффективность лечения [22]. В настоящее время этот тест доступен только в Национальном центре амилоидоза в Лондоне.

## **II этап: определение наличия амилоида в сердце**

Поражение сердца амилоидом чаще встречается при первичном амилоидозе, системном сенильном амилоидозе или идиопатическом амилоидозе предсердий, реже – в случае мутации джелсолина.

Практически у всех больных поражается миокард, реже эндо- и перикард. В миокарде амилоид откладывается между миофибриллами, сдавливая интрамуральные артерии и артериолы; амилоид может также откладываться в синусовом и атриовентрикулярном узлах, в пучке Гиса, на клапанах сердца. Миокард утолщается, становится ригидным («резинный» миокард) [1]. Вследствие резкого утолщения стенок сердца оно внешне несколько напоминает гипертрофическую кардиомиопатию. В результате страдают и систолическая, и диастоли-

ческая функция, уменьшается сердечный выброс, появляются симптомы СН. По степени выраженности диастолическая дисфункция ЛЖ напоминает таковую при сдавливающим перикардите, а само поражение сердца амилоидозом представляет собой типичный вариант рестриктивной кардиомиопатии. У около 23 % больных недостаточность кровообращения – это первый признак заболевания, затем она быстро прогрессирует, выступая причиной смерти [34].

Клинические признаки поражения сердца: одышка, отеки, аритмии, головокружения, потери сознания, разнообразные боли в области сердца, сердцебиение. В 1/3 случаев больные жалуются на загрудинные боли, но на секции поражение основных стволов венечных артерий находят редко. Синкопальные состояния – это нередкое проявление кардиопатического амилоидоза и следствие неспособности сердца увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке из-за рестрикции ЛЖ, поражения предсердий и/или снижения кровотока по венечным артериям, а также из-за возникающих тахикардий или резкой брадикардии, постуральной гипотензии, сопутствующей нейропатии. Синкопальные состояния – это прогностически неблагоприятный признак: абсолютное большинство таких пациентов погибает внезапно в течение 1 года от начала симптомов [10].

Поражение сердца при сенильном амилоидозе клинически часто не проявляется, заболевание (не имея патогномичных симптомов) протекает под маской самых различных состояний, и чаще всего его принимают за гипертрофическую кардиомиопатию или ИБС.

На ЭКГ регистрируют низкий вольтаж (в стандартных отведениях < 0,5 мВ, в грудных отведениях < 1,0 мВ) приблизительно в 46–71 % случаев AL-амилоидоза и часто при семейных формах заболевания. При сенильном амилоидозе вольтаж ЭКГ может оставаться нормальным. Сохраненный вольтаж ЭКГ и, в редких случаях, вольтаж, свидетельствующий о наличии гипертрофии миокарда, иногда наблюдают у больных с выраженными отложениями амилоида. Это может быть связано с уже существующей гипертрофией ЛЖ и соответствующими изменениями ЭКГ, возникшими вследствие предшествующей АГ. «Псевдоинфарктная» кривая чаще встречается у больных с AL-амилоидозом: патологический зубец Q обычно регистрируют в грудных отведе-

ниях ЭКГ (V1–V3), но иногда – в нижних отведениях (II, III и AVF). Формирование зубцов Q связывают с наличием фиброза и разобщением проводящих волокон миокарда отложениями амилоида. Удивительно, но ритм чаще синусовый; фибрилляция предсердий и поражение проводящей системы возникают по мере прогрессирования заболевания. Это может объясняться тем, что при обширном поражении предсердий в них остается недостаточно миокарда для поддержания фибрилляции предсердий [28]. В тяжелых случаях, даже при синусовом ритме, в предсердиях могут формироваться тромбы из-за электромеханической диссоциации предсердий. Возникновение фибрилляции предсердий может привести к быстрому ухудшению клинического течения заболевания и повышению риска тромбозомболических осложнений. Описаны также желудочковые нарушения ритма, удлинение интервала QT, нарушения проводимости [31].

Недавно для определения прогноза заболевания стали использовать биомаркеры – N-терминальный натрийуретический пептид проВ-типа (NT-proBNP) и тропонины. Как и в случае с оценкой NT-proBNP при СН, лучше всего применять этот биомаркер для исключения заболевания [33]. G. Palladini и соавторы показали, что у больных с поражением сердца при AL-амилоидозе концентрация NT-proBNP всегда выше 55 пмоль/л. Также было отмечено, что при эффективной химиотерапии у этих больных уровень NT-proBNP быстро снижается, а его снижение на 30 % сопровождается улучшением прогноза [35]. Выявление тропонина Т или I связывают со снижением выживаемости больных по сравнению с пациентами, у которых нет повышения этих показателей (по данным A. Dispenzieri 6–8 мес и 21–22 мес соответственно) [14]. Однако высокая чувствительность теста может привести к обнаружению тропонина у большего количества больных и уменьшить клиническую значимость этого маркера [9].

Рентгенограмма органов грудной клетки мало информативна даже тогда, когда отложения амилоида уже найдены в других органах, так как размеры сердца чаще нормальные, особенно на начальных стадиях заболевания. Нередко наблюдают плевральный выпот, появление которого может быть связано с заболеваниями плевры или СН.

При проведении двухмерной эхокардиографии определяется утолщение стенок ЛЖ (часто

и правого желудочка), что связано с инфильтрацией миокарда амилоидом, а не гипертрофией миоцитов, клапанов, папиллярных мышц, межпредсердной перегородки. Полости ЛЖ расширены редко, предсердия большие и неподвижные («глаза совы»). Умеренная дисфункция клапанов встречается довольно часто, тяжелая – редко. Тромбы могут быть в любой камере сердца, но в большинстве случаев их выявляют в предсердиях [19]. Часто диагностируют небольшой выпот в полость перикарда. Весьма характерны свойственные рестриктивному типу диастолической дисфункции увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), которая значительно преобладает над таковой в период систолы предсердий ( $E/A > 1,5$ ) и укорочение периода замедления скорости раннего наполнения. С помощью пульсового тканевого доплера по длинной оси обнаруживают желудочковую дисфункцию на ранних стадиях болезни, пока еще отсутствуют изменения фракции выброса (ФВ) [23]. Проведение исследования в динамике позволяет диагностировать ухудшение диастолической функции по мере прогрессирования заболевания. Изменения, выявленные по результатам эхокардиографии, неспецифичны и не дают возможности установить диагноз и дифференцировать тип амилоидоза. Сочетание эхокардиографических особенностей и клинических признаков с, как правило, низким вольтажом ЭКГ позволяет с высокой вероятностью заподозрить амилоидоз среди других заболеваний. По результатам исследований J.E. Rahman, при низком вольтаже зубцов QRS на ЭКГ и толщине межжелудочковой перегородки более 1,98 см по данным эхокардиографии, диагноз «амилоидоз сердца» может быть поставлен с чувствительностью 72 % и специфичностью 91 % [37].

В настоящее время установлена роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике амилоидоза сердца. При МРТ сердца регистрируют субэндокардиальное накопление гадолиния, которое имеет высокую чувствительность и специфичность, особенно для AL-амилоидоза, но при этом не является предиктором выживаемости больных [29, 36].

Биопсию миокарда выполняют в случаях, когда есть подозрения на амилоидоз по данным неинвазивных тестов, но при проведении биопсии других тканей отложения амилоида не выявлены. Также этот метод может быть полезен у

больных с установленным диагнозом системного амилоидоза и наличием сопутствующей кардиальной патологии (аортальный стеноз или тяжелая АГ), которая может быть причиной истинной гипертрофии ЛЖ. Однако рутинное проведение эндомикардиальной биопсии не рекомендуют в большинстве случаев амилоидоза, подтвержденного результатами биопсии других тканей, так как выявление утолщения стенок ЛЖ при эхокардиографии делает вовлечение сердца весьма вероятным, а нормальная толщина стенки с нормальной ФВ является прогностически хорошим признаком даже если небольшое количество амилоида будет выявлено при биопсии [5].

В настоящее время ВОЗ разработана классификация амилоидоза сердца, основанная 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 > 1,2 см при отсутствии предшествующей АГ или порока сердца или низкий вольтаж ЭКГ без видимой причины);

III стадия: компенсированное симптомное поражение сердца;

IV стадия: декомпенсированная кардиомиопатия.

### III этап: определение точного типа амилоида в сердце

Выявление белка-предшественника определяет тип амилоида. Присутствие свободных  $\kappa$  и  $\lambda$  легких цепей в сыворотке крови или моче в сочетании с дискразией плазматических клеток указывает на наличие AL-амилоида, но может также наблюдаться при моноклональной гаммопатии и миеломе. Если патологическое соотношение свободных легких цепей отсутствует, следующим этапом должно быть проведение биопсии с иммуногистохимическим подтверждением наличия производных транстиретина. Анализ ДНК (проводится в Национальном центре амилоидоза в Лондоне) главным образом используют, чтобы различать более диагностически редкие наследственные формы AL-амилоидоза [3, 5]. Если мутации транстиретина не выявлены, а присутствует немутантный транстиретин, диа-

гностируют сенильный системный амилоидоз. Наконец, определение аминокислотной последовательности белка амилоидных волокон – это метод, посредством которого могут быть идентифицированы гены, связанные с наследственным амилоидозом.

*Важные моменты в диагностике амилоидоза сердца:*

- амилоидоз следует заподозрить при наличии системных проявлений заболевания;
- следует обратить внимание на классические признаки («глаза панды», макроглоссия и кожные проявления), но они часто отсутствуют;
- пациенты должны быть идентифицированы как можно раньше, чтобы была возможность использовать все варианты лечения;
- тип амилоида должен быть правильно определен;
- необходимо проанализировать семейный анамнез;
- ЭКГ и эхокардиография являются неотъемлемой частью первичного диагноза, учитывая сочетание низкого вольтаж и гипертрофии миокарда;
- гистологический диагноз необходим;
- желательно получить экспертное мнение специалиста, занимающегося проблемой амилоидоза [18].

*Заболевания, с которыми следует дифференцировать амилоидоз сердца:*

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

### Тактика ведения больных с амилоидозом

Лечение амилоидоза должно быть направлено на уменьшение синтеза предшественников, из которых строится белок амилоида. Если при AL-амилоидозе сохраняется пролифера-



ция клона плазматических клеток, вырабатывающих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов, прогрессирование болезни продолжается. Цель терапии заключается в ликвидации ответственного клона плазматических клеток с помощью внутривенного введения высоких доз цитостатика мелфалана [40] с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток, однако следует помнить о высокой смертности при использовании данного метода лечения [11]. Предикторами неблагоприятного исхода являются наличие СН, синкопальных состояний, нарушений ритма, почечной недостаточности и вовлечение в патологический процесс двух и больше висцеральных органов. В этих случаях трансплантация стволовых клеток не показана. Что касается трансплантации сердца, точки зрения по этому вопросу противоположные: с одной стороны, эффективность метода при AL-амилоидозе низкая ввиду развития амилоидных отложений в трансплантате [24], с другой стороны, есть данные о положительном эффекте лечения и улучшении прогноза после трансплантации сердца в сочетании с трансплантацией стволовых клеток и химиотерапией высокими дозами мелфалана и дексаметазона [16, 30]. Так как высокие дозы мелфалана могут быть токсичны (среди отдаленных последствий его применения возможно развитие острого лейкоза или миелодиспластического синдрома) [40], применяют различные интермиттирующие схемы полихимиотерапии. Среди них – применение талидомида/леналидомида отдельно или в комбинации с химиотерапией, ритуксимаба (противоопухолевых антител, направленных на антиген CD20) у больных с CD20-положительным клоном и использование новых агентов, включая протеасомный ингибитор бортезомиб. Однако в настоящее время нет данных об эффективности двух последних препаратов. Данные исследования, основанного на измерении уровня NT-proBNP во время проведения химиотерапии, свидетельствуют об улучшении сердечной деятельности при AL-амилоидозе, которое ассоциируется с уменьшением циркулирующих амилоидогенных предшественников. Лечение длительное и должно проводиться под наблюдением квалифицированных специалистов – гематолога и кардиолога.

Для лечения семейного амилоидоза, вызванного мутациями транстиретина, фибриногена или аполипопротеина, применяют трансплантацию печени, чтобы удалить источник мутантного белка. При необходимости производится трансплантация пораженного органа, включая сердце и почки [39].

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

Симптоматически назначают лекарственные средства для лечения СН. Мочегонные препараты составляют основу лечения. Нарушение диастолической функции по рестриктивному типу и поражение вегетативной нервной системы могут приводить к выраженной брадикардии и ортостатической гипотензии, что ограничивает применение  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Постоянную кардиостимуляцию используют при нарушениях проводимости. Применение  $\alpha$ -агонистов (мидодрин) и ношение эластических чулок могут уменьшить проявления постуральной гипотензии, связанной с автономной нейропатией. Дигоксин применяют в редких случаях, только у больных с фибрилляцией предсердий для контроля частоты сокращений сердца (ЧСС), так как описана его способность связываться с амилоидом, что сопровождается повышенной чувствительностью к препарату с быстрым развитием токсического эффекта [38]. При наличии аритмий при AL-амилоидозе показана терапия антикоагулянтами из-за высокой вероятности развития тромбэмболических осложнений в связи с частым образованием тромбов в левом предсердии или в ушке левого предсердия [19].

Таким образом, за последние несколько лет существенно изменились многие представления об амилоидозе, его диагностике и методах лечения, что позволило добиться значительного клинического улучшения в ряде случаев. Но, к сожалению, в нашей стране диагностика и оказание помощи таким больным пока не на должном уровне.

В качестве примера амилоидного поражения сердца приводим собственное клиническое наблюдение.

### Клинический случай

Больная М., 53 года, служащая, проживает в Одесской области. Неоднократно проходила обследование и лечение по месту жительства и была направлена на консультацию в ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» (февраль 2012 г.) с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения, III функциональный класс (ФК). Кардиосклероз. СН I стадии. С поликлинического отделения пациентка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии с синкопальным состоянием и диагнозом: ИБС, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада 2-й степени. Осмотр невропатолога после эпизода потери сознания патологических неврологических симптомов не выявил. Через сутки больная была переведена в отделение атеросклероза и хронической ИБС для дообследования и уточнения диагноза.

При осмотре предъявляла жалобы на давяще-пекущие боли за грудиной при незначительных физических нагрузках (ходьба до 100 м), впервые возникшие около 5 мес назад (сентябрь 2011 г.), слабость, одышку, появление отеков на нижних конечностях, перебои в деятельности сердца. Отмечала прогрессирование болей в течение последних двух недель.

Из анамнеза известно, что в детстве выставился диагноз «ревматизм», и ежегодно до 14 лет проводилась бициллинотерапия. Гепатит А – в 1953 г., мочекаменная болезнь с приступом почечной колики – в 2009 г. Менопауза – 1,5 года. Не рожала. Туберкулез, хронические воспалительные заболевания отрицала, профессиональных вредностей не отмечала.

При первичном осмотре состояние средней тяжести. Одышки в покое нет. Нормостенического телосложения, обращает на себя внимание дефицит массы тела (рост 164 см, вес 54 кг), подкожная жировая клетчатка развита слабо (до 1 см). Температура тела – 36,9 °С. Артериальное давление – 100/65 мм рт. ст. Пульс – 76 в 1 мин, аритмичен. Частота дыхательных движений 20 в 1 мин. Кожные покровы бледные, лицо маскообразное с синюшностью вокруг глазных орбит. Незначительное набухание шейных вен.

Щитовидная железа при пальпации не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Перкуторно левая граница относительной сердечной тупости смещена на 1,0 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Аускультативно 1-й тон сердца ослаблен, единичные экстрасистолы. Над легкими ясный легочной звук, дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в нижних отделах с двух сторон. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень увеличена, выступает из-под нижнего края реберной дуги на 5 см, край печени эластичный, ровный, несколько уплотнен. Кишечник при пальпации без особенностей. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отечность нижних конечностей до середины голеней.

В лабораторных анализах крови выявлены: гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 107 г/л), гиперхолестеринемия с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности – 5,41 ммоль/л (общий холестерин – 7,7 ммоль/л), повышение содержания С-реактивного белка – 9 мг/л, повышение уровня тиреотропного гормона (17,240 мкЕд/мл) и антител к тиреопероксидазе (616,0 Ед/мл). В общеклиническом анализе мочи выявлен белок – 1 %, удельный вес мочи – 1020 усл. ед., микроскопия осадка – без патологических изменений. Суточная экскреция белка – 1 %.

На ЭКГ (февраль 2012 г., скорость записи 50 мм/с): ритм синусовый, регулярный. ЧСС – 76 в 1 мин. Низкий вольтаж (0,2–0,5 мВ) во всех стандартных и усиленных от конечностей отведениях. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени с удлинением интервала PQ до 0,35 с. QS в грудных отведениях (V1–V4) без нарушения фазы реполяризации (рис. 1).

На ЭКГ, предоставленной для сравнения (май 2008 г., скорость записи 25 мм/с): синусовый ритм, вольтаж снижен в отведениях III, AVL. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени – интервал PQ 0,24 с. Зубцов QS в грудных отведениях нет, отмечен малый рост зубца R в отведениях (V1–V3) (рис. 2).

На эхокардиограмме (февраль 2012 г.): нормальные размеры полостей сердца, выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ с толщиной стенок до 1,6 см (индекс массы миокарда 136 г/м<sup>2</sup>), гипертрофия правого желудочка (тол-

щина стенки – 0,8 см), выраженная рестриктивная диастолическая дисфункция ЛЖ (E/A – 1,8; DT – 125 мс), наличие жидкости в полости перикарда с сепарацией листков до 1,1 см, ФВ ЛЖ – 55 % без сегментарных нарушений сократимости, клапанный аппарат без видимой патологии и нарушения функции (рис. 3).

Холтеровское мониторирование ЭКГ: за 24 ч мониторирования регистрировали синусовый ритм со средней ЧСС 88 в 1 мин, атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Выявлены выраженные нарушения ритма и проводимости: миграция водителя ритма по предсердиям, изменение ширины комплекса QRS, синоатри-

альная блокада с максимальной паузой до 1,8 с, 1057 желудочковых экстрасистол, из которых 420 пар и триплетов, 12 эпизодов бигеминии, 393 изолированных предсердных экстрасистолы. Изменений сегмента ST не отмечено.

Обзорная рентгенограмма грудной клетки: легочные поля чистые, несколько снижена пневматизация в нижних отделах. Корни структурны, синусы свободны. Тень сердца округлая.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: щитовидная железа расположена в типичном месте, обычной формы, доли увеличены до 1-й степени, структура неоднородна. Дополнительные образования не определяют-

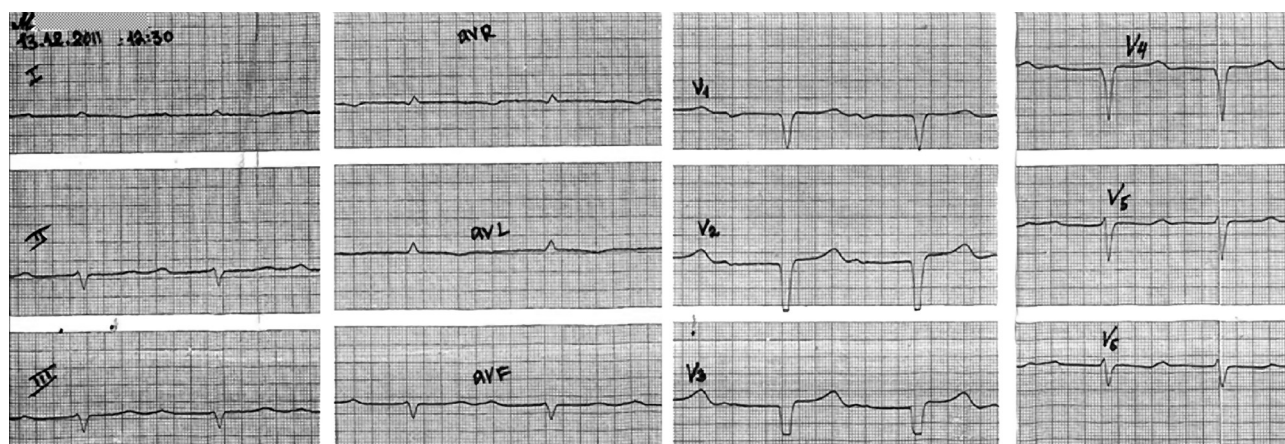


Рис. 1. ЭКГ больной М., 2012 г. Низкий вольтаж в стандартных отведениях, QS в передних грудных отведениях – наиболее частые признаки AL-амилоидоза.

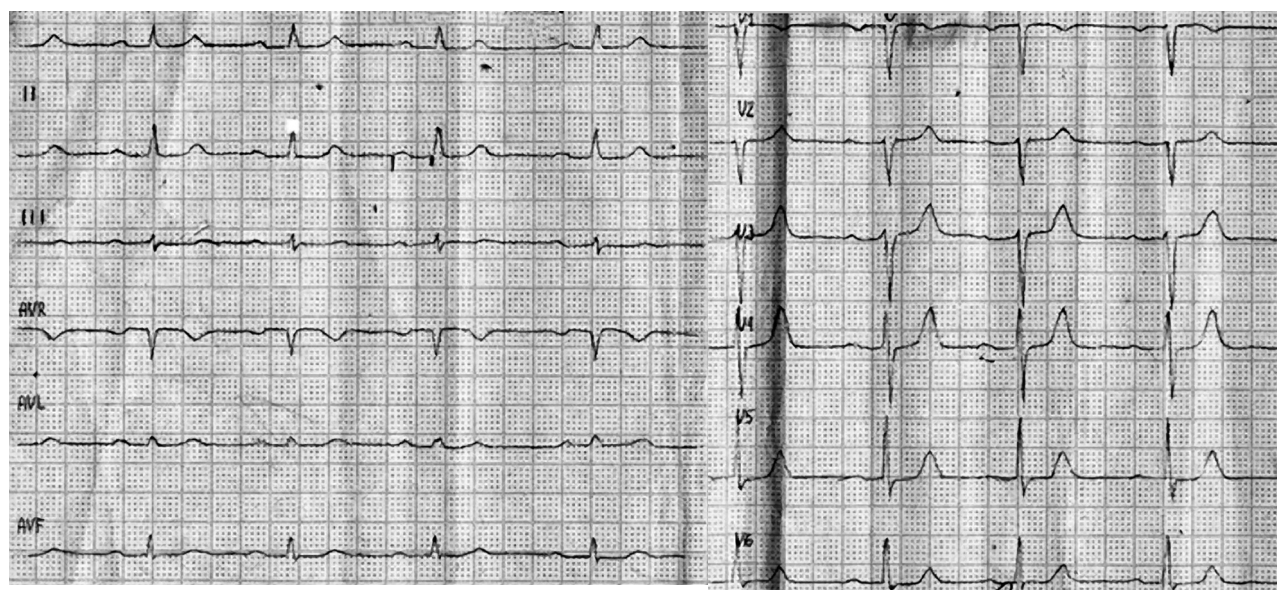


Рис. 2. ЭКГ больной М., 2008 г. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Характерных для амилоидоза изменений нет.

ся. Признаки хронического аутоиммунного тиреоидита.

На основании объективных данных и результатов обследования был установлен предварительный диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма, синдром стенокардии. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени, желудочковая экстрасистолическая аритмия (Lown IV). Синкопальное состояние 08.12.2011. СН IIA стадии с сохраненной ФВ ЛЖ, III ФК. Гиперхолестеринемия. Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, микседематозный перикардит.

Больной было назначено лечение: аспирин кардио 100 мг 1 раз в сутки; метопролол 12,5 мг 2 раза в сутки; периндоприл 2,5 мг 1 раз в сутки, кораксан 2,5 мг 2 раза в сутки; симвастатин 20 мг 1 раз в сутки; лазикс 2,0 мл внутривенно, с

контролем баланса жидкости, эутирокс 25 мг 1 раз в сутки.

Несмотря на то, что замедлилась ЧСС, состояние больной ухудшилось: усилились одышка и слабость, снизился уровень артериального давления, уменьшился диурез.

Таким образом, в клинической симптоматике, течении заболевания и данных объективного обследования наблюдали явные противоречия. Пациентка – женщина среднего возраста без семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Заболевание возникло недавно (около полугода) и быстро прогрессирует. В клинической картине на первый план выходят симптомы СН, при этом ФВ ЛЖ не снижена, патология клапанного аппарата отсутствует. Больная не страдает гипертонической болезнью, не имеет пороков сердца, а по данным эхокардио-

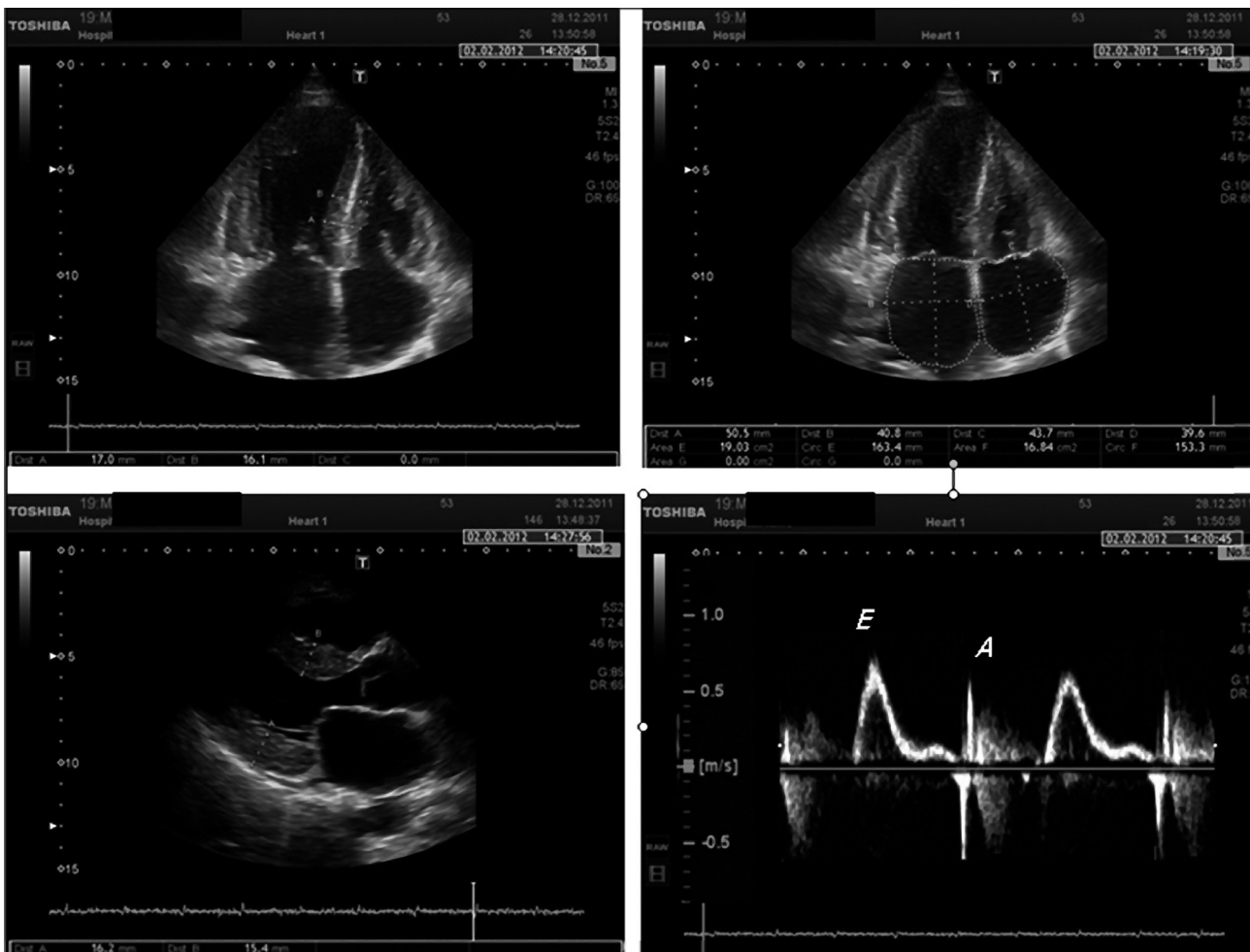


Рис. 3. Эхокардиограмма больной М., 2012 г. Гипертрофия стенок левого желудочка и рестриктивный тип диастолической дисфункции – характерные признаки первичного AL-амилоидоза.

графії виявлена значительная концентрическая гіпертрофія і виражена рестриктивна діастолічна дисфункція ЛЖ; при цьому вольтаж ЕКГ не підвищений, а значительно знижений. На ЕКГ реєструють «псевдоінфарктні» QS в грудних відведеннях без анамністических указувань на перенесений інфаркт міокарда і без зон асинергій по результатам ехокардіографії. В ході дифференціальної діагностики с гіпертрофічною кардіоміопатією було висказано предположение о возможном амилоидозе сердца. В пользу последнего диагноза была присутствовала у больной системность клинических проявлений – наличие поражения почек (протеинурия), сосудов (синдром стенокардии, периорбитальная пурпура) и нейропатии (синкопальные состояния).

Для подтверждения диагноза пациентке была проведена МРТ органов грудной клетки и средостения. Больная была направлена в отделение онкогематологии Национального института рака для проведения биопсии тканей ротовой полости и передней брюшной стенки на наличие амилоида.

МРТ органов грудной клетки и средостения: легочные поля несколько уплотнены, с явлениями фибрирования, чередующегося с полями повышенной воздушности. Лимфоузлы средостения не увеличены, корни легких структурны. В синусах свободная жидкость не определяется. Сердце с выраженной гипертрофией преимущественно стенок ЛЖ, плотность ткани не исключает амилоидной инфильтрации. В полости перикарда – умеренное количество свободной жидкости.

Результаты пункционной биопсии щеки и передней брюшной стенки: в биоптатах кожи присутствуют мелкие фрагменты дермы с единичными артериями, которые характеризуются фиброзом стенки. В биоптате щеки в сосочковом слое собственной пластинки отмечено некоторое уплотнение стенки кровеносных сосудов. Обнаружены округлые и овальные тельца, гомогенно окрашиваемые Конго красным, которые могут быть расценены как отложения амилоида.

Результаты повторных анализов на содержание гормонов щитовидной железы, проведенные через 2 нед после назначения гормональной терапии: уровень тиреотропного гормона – 6,715 мкЕд/мл, антител к тиреопероксидазе – 480,0 Ед/мл, трийодтиронина – 2,630 пг/мл, свободного тироксина – 29 нг/дл.

На основании имеющихся клинико-лабораторных данных и результатов биопсии пациентке был установлен диагноз: Первичный амилоидоз сердца и почек. Дисфункция синусового узла, атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Желудочковая экстрасистолическая аритмия (Lown IV). Экссудативный перикардит. СН IIА стадии с сохраненной ФВ ЛЖ, III ФК (NYHA). Гиперхолестеринемия. Хронический аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Дисциркуляторная сосудисто-мозговая недостаточность 1-й степени, синкопальные состояния 08.12.2011 и 21.12.2011.

В качестве лечения больной был назначен преднизолон в дозе 15 мг в сутки. Для решения вопроса о необходимости установки кардиостимулятора пациентка была проконсультирована в отделении аритмий НИИССХ им. Н.М. Амосова.

Учитывая то, что только в специализированных клиниках, занимающихся проблемой амилоидоза, возможно точно установить тип заболевания и назначить соответствующую терапию цитостатиками, больной были даны рекомендации обратиться в одну из таких клиник (в Лондоне, Берлине, Тель-Авиве).

Повторное обращение пациентки в ННЦ «Институт кардиологии им. акад Н.Д. Стражеско» через 3 мес. Больная за этот период была обследована в Центре гематологии и трансплантации костного мозга (Университетская клиника Тель-Авив, Израиль), где подтвержден диагноз первичного AL-амилоидоза с поражением сердца и почек. Диагноз верифицирован на основании повышенного содержания плазматических клеток, наличия легких цепей иммуноглобулинов (FLC):  $\kappa$  – 7,07 мг/л (норма 3,30–19,40 мг/л),  $\lambda$  – 403 мг/л (норма 5,71–26,30 мг/л),  $\kappa/\lambda$  – 0,02 (норма 0,26–1,65). Пациентке было начато лечение по протоколу VD (велкейд (бортезомиб) – 1,3 мг/м<sup>2</sup> + дексаметазон 8 мг) циклами в 1-е, на 4, 8 и 12-е сутки каждые 21 день. Перед каждым курсом проводили контроль общего и биохимического анализов крови. В симптоматическую терапию добавлены: торасемид 10 мг 1 раз в 5 дней в неделю, эплеренон 25 мг/сут, варфарин под контролем международного нормализованного отношения. Больная прошла три курса рекомендованного лечения на базе израильской клиники. За время проведенного лечения показатель  $\lambda$  снизился с 403 до 89 мг/л. На ЭКГ уменьшилась атриовентрикулярная блокада (интервал PQ уменьшился

до 0,25 с). Синкопальные состояния не повторялись. Дальнейшие курсы лечения проводятся в амбулаторных условиях под наблюдением гематолога.

В настоящее время (октябрь 2012 г.) состояние больной средней тяжести, синкопальные состояния не повторялись, несколько улучшилась толерантность к физическим нагрузкам. Химиотерапия цитостатиками была отменена специалистами израильской клиники в связи с развившимися побочными эффектами (выраженная полинейралгия в конечностях). Повторное обследование запланировано через 2 мес после отмены препарата.

## Выводы

Данный клинический случай свидетельствует о том, что диагностика амилоидоза сердца представляет значительные трудности в практике кардиолога. Связано это с его редкой распространенностью, отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине. Учитывая неблагоприятный прогноз у этих пациентов, особенно при AL-амилоидозе, своевременная диагностика и раннее лечение, безусловно, важны. Подозрение на наличие поражения сердца амилоидозом должно возникать при развитии у больного рестриктивной кардиомиопатии со значительным утолщением стенок сердца в сочетании с ортостатической гипотензией, стенокардией, нефропатией и другими системными поражениями. Современные методы визуализации амилоида, биохимические маркеры, количественные методы выявления амилоидных белков предоставляют возможность более ранней и точной диагностики заболевания, а последние достижения в лечении могут увеличить продолжительность жизни этих больных. Но в связи с тем, что такие методики, как агрессивная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток, а по показаниям – пересадка печени и/или сердца, в Украине в настоящее время не проводятся, задача кардиолога – как можно раньше заподозрить и подтвердить диагноз «амилоидоз сердца» и направить пациента для дальнейшего лечения в специализированную клинику, занимающуюся проблемами амилоидоза, гематологии, трансплантации. Своевременная диагностика и раннее начало терапии могут улучшить прогноз и увеличить выживаемость больных с этим заболеванием.

## Литература

1. Макаревич А.Э., Аргишевская Н.И., Почтавец А.Ю. и др. Амилоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение // Мед. журн. БГМУ.
2. Мостбауер Г.В. Амилоидоз и сердце // *Therapia*.– 2009.– № 5 (37).– С. 39–46.
3. Abraham R.S., Geyer S.M., Price-Troska T.L. et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL) // *Blood*.– 2003.– Vol. 101.– P. 3801–3808.
4. Ansari-Lari M.A., Ali S.Z. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: A clinically useful test? // *Diagn. Cytopathol*.– 2004.– Vol. 30.– P. 178–181.
5. Ardehali H., Qasim A., Cappola T. et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy // *Amer. Heart J*.– 2004.– Vol. 147.– P. 919–923.
6. 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.– Vol. 9.– P. 108–114.
7. Ariyaratna V., Steiner I., Hájková P. et al. Association of atrial tachyarrhythmias with isolated atrial amyloid disease: preliminary observations in autopsied heart specimens // *Cardiology*.– 2009.– Vol. 113.– P. 132–137.
8. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D. et al. Amyloidosis and cardiac involvement // *Ann. Med. Interne (Paris)*.– 2000.– Vol. 151.– P. 611–617.
9. Cantwell R.V., Aviles R.J., Bjornsson J. et al. Cardiac amyloidosis presenting with elevations of cardiac troponin I and angina pectoris // *Clin. Cardiol*.– 2002.– Vol. 25.– P. 33–37.
10. Chamathi B., Dubrey S.W., Cha K. et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis // *Amer. J. Cardiol*.– 1997.– Vol. 42.– P. 1242–1245.
11. Comenzo R.L., Gertz M.A. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis // *Blood*.– 2002.– Vol. 99.– P. 4276–4282.
12. Connors L.H., Lim A., Prokaeva T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants // *Amyloid*.– 2003.– Vol. 10.– P. 160–184.
13. Connors L.H., Urn A., Prokaeva T. et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis // *Brit. J. Haematol*.– 2004.– Vol. 125.– P. 681–700.
14. Dispenzieri A., Kyle R.A., Gertz M.A. et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins // *Lancet*.– 2003.– Vol. 361.– P. 1787–1789.
15. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Katzmann J.A. et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation // *Blood*.– 2006.– Vol. 107.– P. 3378–3383.
16. 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.– Vol. 23.– P. 1142–1153.
17. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral // *Heart*.– 2011.– Vol. 97.– P. 75–84.
18. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses // *Circulation*.– 2005.– Vol. 112.– P. 2047–2060.
19. Feng Da Li, Edwards W.D., Oh J.K. et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116.– P. 2420–2426.
20. 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.– Vol. 118.– P. 718–721.
21. 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 // *Amer. J. Hematol.*– 2005.– Vol. 79.– P. 319–328.
22. Hawkins P.N. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 2002.– Vol. 11.– P. 649–655.
23. 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 // *Amer. J. Cardiol.*– 2002.– Vol. 89.– P. 1067–1071.
24. Kpodonu J., Massad M.G., Caines A. et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy // *J. Heart Lung Transplant.*– 2005.– Vol. 24.– P. 1763–1765.
25. 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.– Vol. 9.– P. 617–624.
26. 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.– Vol. 93.– P. 1062–1066.
27. Kyle R.A. Amyloidosis: a convoluted story // *Brit. J. Haematol.*– 2001.– Vol. 114.– P. 529–538.
28. Leone O., Boriani G., Marinelli G. et al. Local amyloidosis as a possible component of the atrial remodeling accompanying atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 51.– P. 2444–2445.
29. Maceira A.M., Prasad S.K., Hawkins P.N. et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2008.– Vol. 10.– P. 54.
30. Mignot A., Bridoux F., Thierry A. et al. Successful heart transplantation following melphalan plus dexamethasone therapy in systemic AL amyloidosis // *Haematologica.*– 2008.– Vol. 93.– P. 32–35.
31. Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement // *Amer. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 95.– P. 535–537.
32. 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.– Vol. 165.– P. 1425–1429.
33. Nordlinger M., Magnani B., Skinner M. et al. Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? // *Amer. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 96.– P. 982–984.
34. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases // *Biochim. Biophys. Acta.*– 2005.– Vol. 1753 (1).– P. 11–22.
35. Palladini G., Lavatelli F., Russo P. et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL // *Blood.*– 2006.– Vol. 107.– P. 3854–3858.
36. 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.– Vol. 92.– P. 343–349.
37. Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 410–415.
38. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation.*– 1981.– Vol. 63.– P. 1285–1288.
39. 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.– Vol. 33.– P. 257–262.
40. Santhorawala 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.– Vol. 28.– P. 637–642.
41. Selvanayagam J.B., Hawkins P.N., Biju P. et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis // *JACC.*– 2007.– Vol. 50.– P. 2101–2110.
42. Swan N., Skinner M., O'Hara C.J. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases // *Amer. J. Clin. Pathol.*– 2003.– Vol. 120.– P. 610–616.
43. Tanskanen M., Kiuru-Enari S., Tienari P. et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population // *Amyloid.*– 2006.– Vol. 13.– P. 164–169.

Поступила 19.10.2012 г.

## **Cardiac amyloidosis: definition, diagnosis, treatment. Case report**

M.I. Lutai, I.P. Golikova, A.V. Tsyzh, V.V. Bugayenko

*In this article recent data on cardiac amyloidosis diagnosis, assessment of the severity and prognosis, as well as contemporary treatment methods are reviewed. A clinical case of primary cardiac amyloidosis (AL) which appeared in middle-aged woman with rapidly progressing clinical symptoms of heart failure and syncope, is presented. Suspicion of cardiac amyloidosis should arise in case of restrictive cardiomyopathy along with significant thickening of heart walls and other organs damage. Significant thickening of the left ventricle is not associated with ECG signs of myocardial hypertrophy, pseudo-infarction pattern may be found in the precordial leads (V1–V3) without previous myocardial infarction. For patients with amyloid deposition confirmed with non-cardiac biopsy, involvement of heart can be confirmed by positive heart biopsy and/or left ventricular wall thickening (interventricular septum > 12 mm) in the absence of hypertension or other potential causes of left ventricular hypertrophy. Contemporary methods of amyloid visualization, biochemical markers and quantitative methods for detection of amyloid proteins allow earlier and more accurate diagnosis of the disease.*