

Случай первичного генерализованного амилоидоза

В.Н. Коваленко*, **Е.Г. Несукай***, **Н.С. Поленова****, **Н.К. Креминская****,
Т.В. Семикопная

*ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины

**Украинский ревматологический центр

Амилоидоз — группа заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся внеклеточным отложением в органах и тканях (в основном в меди артерий, периваскулярной соединительной и нервной ткани, в ретикулоэндотелиальной системе, а также миокарде, почках, печени, коже) особого белка b-фибриллярной структуры (амилоида). В последние годы установлена гетерогенность белкового состава амилоидных фибрилл, на основании чего построена современная классификация. В основе развития первичного идиопатического (AL) амилоидоза лежит доброкачественная плазмоклеточная дискразия костного мозга, в результате которой аномальный клон В-лимфоцитарного происхождения клеток продуцирует амилоидогенные иммуноглобулины, состоящие из легких цепей моноклонального иммуноглобулина (лямбда- или каппа-типа).

Амилоидные фибриллы — нерастворимые полимеры, состоящие из субъединиц с низким молекулярным весом. У человека обнаружено до 25 различных протеинов — предшественников амилоидных фибрилл, которые увеличивают вероятность фибриллогенеза. В дальнейшем происходит процесс преципитации амилоидных белков в тканях органов-мишеней. Основной локализацией AL амилоида могут быть сердце, почки, желудочно-кишечный тракт, респираторная система, а также другие органы. Преимущественная локализация амилоида и степень нарушения функции пораженного органа обуславливает многообразие клинической картины первичного амилоидоза.

Клинический случай

04.06.2009 г. Больная А. 74 лет поступила в отделение некоронарогенных заболеваний и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины с жалобами на общую слабость, головокружение, одышку при незначительной физической нагрузке, снижение артериального давления (АД) до 90/60 мм рт. ст., перебои в работе сердца, транзиторный отек голеней, расстройства стула (запор, диарея), повышенную кровоточивость десен и склонность к образованию гематом при легких травмах, снижение массы тела на 14 кг в течение последних полутора лет, увеличение языка, нарушение речи, парестезии.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка впервые отметила повышение АД 10-12 лет назад, постоянную антигипертензивную терапию не получала, в течение последних лет уровень АД стабилизировался на отметке 140-150/90-100 мм рт. ст. В 2002 г. перенесла операцию по поводу двухстороннего туннельного карпального синдрома.

С августа 2007 г. после перенесенного гриппа с высокой температурой тела стала отмечать редко возникающую неинтенсивную боль за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой. При ЭКГ отмечено появление патологического зубца QS с отрицательным Т в отведениях III, aVF. Данные по трактовке зубца QS на тот момент отсутствуют.

18.02.2008 г. пациентка была госпитализирована в отделение ИКРХ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», где при коронароангиографии обнаружено сужение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (75-90%) и правой коронарной артерии

(75%), проведено стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (2-й стент) и правой коронарной артерии (1-й стент). Изменения на ЭКГ расценены как постинфарктный кардиосклероз. Были назначены: клопидогрел в течение 1,5 года, ацетилсалициловая кислота (АСК), лосартан, ивабрадин, симва-статин, триметазидин MR. Больная чувствовала себя удовлетворительно.

В июле 2008 г. появились расстройства речи, увеличился язык, что пациентка связывала с абсцесом корня языка после протезирования зубов. После оперативного вмешательства появилась стойкая осиплость голоса.

С августа 2008 г. больная обнаружила геморрагические высыпания на коже в области груди и шеи, параорбитальных областей, которые со временем переросли в гиперпигментацию, постепенное ухудшение общего состояния: появление слабости, одышки, отечности ног, чередование запоров и диареи, снижение массы тела.

При поступлении масса тела пациентки составляла 57 кг, рост — 65 кг, индекс массы тела (ИМТ)=23,4 кг/м², кожные покровы бледные, обычной влажности, параорбитальные геморрагии на веках, геморрагии в области шеи и груди, голени пастозны, язык увеличен, носовое дыхание свободное, ЧДД — 20 уд/мин в покое, грудная клетка обычной формы, АД — 100-90/60 мм рт. ст. При перкуссии легких отмечено притупление перкуторного звука в базальных отделах с обеих сторон, при аускультации легких — дыхание везикулярное, в базальных отделах легких несколько ослаблено.

Тоны сердца приглушены, шумов нет, ЧСС — 80 уд/мин, живот при пальпации мягкий, умеренно

болезненный, печень не увеличена, выступает из-под реберной дуги на 1 см, селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена. В неврологическом статусе без видимой патологии.

В проведенных анализах крови и мочи отклонений от нормы не обнаружено. Анализ крови: СОЭ — 5 мм/ч, лейкоциты — $4,1 \times 10^9$ /л, моноциты — 7,1%, лимфоциты — 49,6%, гемоглобин — 114 г/л, эритроциты — $3,97 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 284×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок — 71 г/л, альбумин — 34 г/л, креатинин — 70 мкмоль/л, уровень общего холестерина — 6,3 ммоль/л.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки показало диффузное усиление легочного рисунка в правых легочных зонах на фоне снижения пневматизации, умеренное увеличение и уплотнение правого корня неустановленного генеза.

Электрокардиограмма (рис. 1): низкий вольтаж комплексов QRS, малый рост зубца R в грудных отведениях, нарушение процессов реполяризации в заднебоковой области левого желудочка (ЛЖ). При суточном мониторинге ЭКГ отмечена частая желудочковая экстрасистолическая аритмия, кратковременные пароксизмы фибрилляции предсердий.

ЭхоКГ (рис. 2): концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ТМЖП — 21 мм, ТЗС — 16-18 мм) с умеренным увеличением левого предсердия (ЛП), уменьшение полости ЛЖ — КДО/КСО ЛЖ — соответственно 74/35 мл, ударный объем — 39 мл, фракция выброса (ФВ) — 52%. Незначительное снижение глобальной систолической функции ЛЖ, выраженная митральная регургитация 2-3 степени, нарушение расслабления ЛЖ, диастолическая

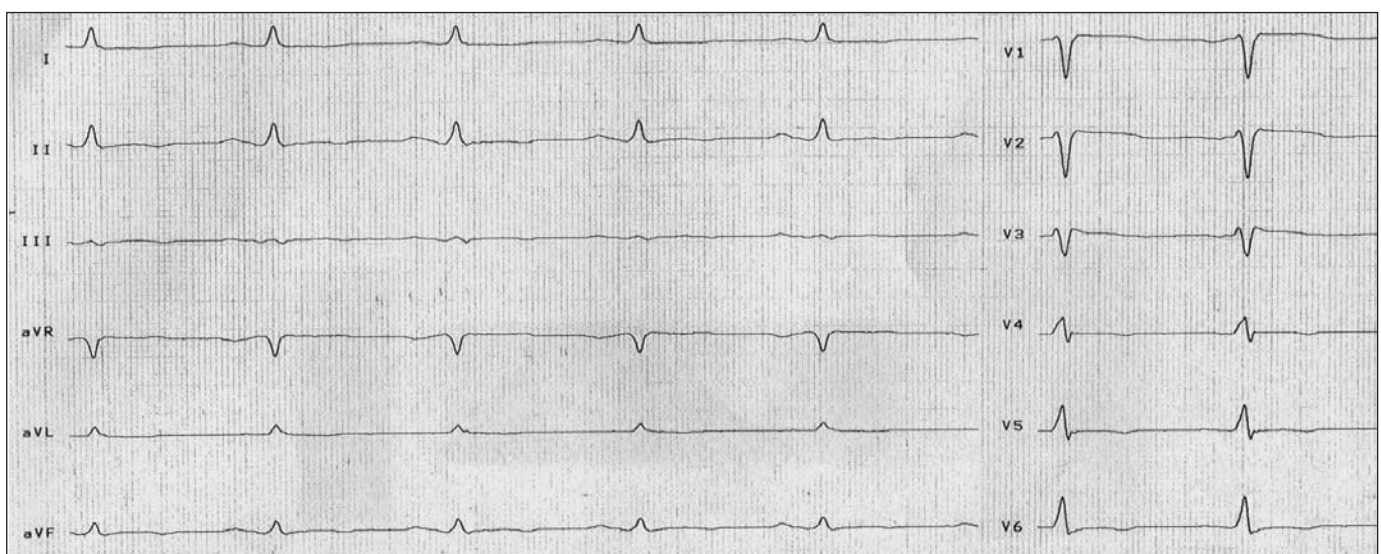


Рис. 1. ЭКГ больной А

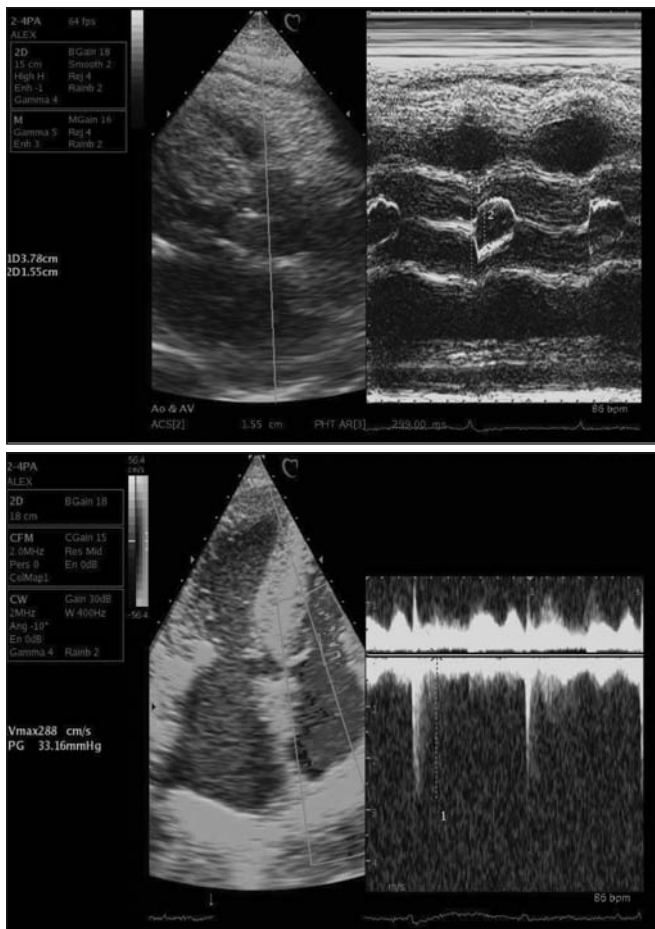


Рис. 2. ЭхоКГ больной А

дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу. Стенка правого желудочка (ПЖ) утолщена – 16–20 мм, среднее давление в ЛА – 17 мм рт. ст. (норма – до 15 мм рт. ст.), круговой перикардиальный выпот.

Таким образом, результаты проведенного обследования указывали на патологию сердца с развитием хронической сердечной недостаточности. В связи с этим в круг дальнейшего дифференциально-диагностического поиска были включены ишемическая болезнь сердца (ИБС) (возможный перенесенный безболевого инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий), поражение сердца при системных болезнях накопления. Полиорганность поражений с вовлечением сердца (характерный диагностический признак – сочетание низкого вольтажа на ЭКГ и эхокардиографических признаков большой массы миокарда), гидрперикард позволили предположить амилоидоз сердца.

В связи со значительным снижением массы тела и явной системностью поражений провели поиск онкологических заболеваний. Обследование в Национальном институте рака онкопатологию не выявило. При дальнейшем исследовании крови

обнаружено повышение уровня β_2 микроглобулина до 3,00 мг/л (норма 0,8–1,8 мг/л). В стерильном пунктате содержание плазматических клеток составило 12%. Иммуноблоттинг: иммуноглобулин G лямбда – 10,21 г/л, белок лямбда – 0,10 г/л. Для морфологической верификации амилоидоза была взята биопсия слизистой десны на амилоид: окраска конго красным – положительная.

Дальнейшая диагностика амилоидоза проведена в университетской клинике г. Гейдельберга (Германия) в июле 2009 г.

Гематологическое обследование – проведена иммунофиксация сыворотки крови: свободная легкая цепь лямбда – 695 мг/л (норма 5,7–26,3 мг/л), свободная легкая цепь каппа – 18,5 мг/л (3,3–19,4 мг/л), соотношение лямбда/каппа – менее 0,1 (норма 0,3–1,6).

Иммунофиксация мочи – легкая цепь лямбда 134 мг/л (норма менее 5 мг/л), легкая цепь каппа 13,9 (10 мг/л).

Цитология костного мозга показала 25% содержание плазматических клеток, увеличение количества мастоцитов.

Уровень натрийуретического пептида – 9880 нг/л (норма до 450 нг/л).

Таким образом, манифестация заболевания включает сердце, поражение мягких тканей (макроглоссия, кожные кровотечения, двухсторонний запястный сухожильный синдром), кишечник.

Окончательный диагноз сформулирован следующим образом: системный амилоидоз легкой цепи по типу лямбда.

Для лечения была применена схема Александяна: мелфалан – 16 мг/м² внутривенно (1-й день), преднизон – 100 мг перорально (1–4 день) (повтор курса через каждые 35 дней), ципрофлоксацин – 250 мг (1–21 день, после каждого цикла химиотерапии), АСК – 100 мг, пропранолол – 40 мг, торасемид – 10 мг.

Больная прошла два курса химиотерапии. Третий курс из-за плохой переносимости лечения не проводился. Больная скончалась 4.12.2009 при прогрессирующих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

На основе ретроспективного анализа анамнеза заболевания пациентки можно утверждать, что болезнь дебютировала в 2002 году с двухстороннего запястного сухожильного синдрома. Синдром карпального канала развивается у 20% больных вследствие отложения амилоидных масс в связочном аппарате кистей рук, что приводит к сдавливанию срединного нерва. В результате появляются парестезии и боль в области иннервации срединного нерва

(I, II, III пальцы и внутренняя поверхность IV пальца) и ощущение трения и боли при сгибании пальцев кисти, развивается атрофия тенара I пальца, при этом боль усиливается в ночное время. При диагностировании синдрома карпального канала следует помнить о первичном амилоидозе как о возможной его причине. Иногда наоборот – синдром карпального канала может быть первым проявлением первичного амилоидоза.

Поражение сердечно-сосудистой системы при первичном амилоидозе – один из наиболее частых признаков, наблюдаемый у 70% больных, при этом морфологические изменения обнаруживают почти в 90% случаев. Амилоид в миокарде откладывается межмышечно, периваскулярно, приводя к атрофии мышечных волокон. Миокард теряет эластичность, становится ригидным, в результате чего нарушается диастолическое расслабление. Наиболее типичным признаком, выявляемым при инструментальном обследовании, является низкий вольтаж ЭКГ. Полости желудочков остаются неувеличенными, в то время как полости предсердий расширяются. При амилоидозе сердца, в отличие от других кардиомиопатий, сердечный выброс уменьшается еще до появления клинических признаков сердечной недостаточности. В результате неспособности сердца увеличивать выброс при физической нагрузке из-за рестрикции ЛЖ и поражения предсердий могут возникать головокружение и синкопальные состояния.

Депозиты амилоида могут располагаться в проводящей системе сердца, что приводит к различным нарушениям ритма (фибрилляции предсердий, экстрасистолической аритмии, пароксизмальной тахикардии, синдрому слабости синусового узла) и проводимости (вплоть до полной атриовентрикулярной блокады) и может стать причиной внезапной смерти. Отложение амилоида также происходит и в стенках коронарных сосудов, вызывая ишемию миокарда. Вовлечение клапанного аппарата встречается у 12-15% больных и в 35% случаев при анатомических исследованиях. Как правило, отмечается утолщение, деформация клапанов с развитием их недостаточности, а при отложении в области фиброзного кольца формируется стеноз.

При эхокардиографическом исследовании измененного амилоидозом сердца его часто принимают за гипертрофическую кардиомиопатию или гипертрофию иного происхождения (гипертензивное сердце), иногда выявляют выпот в полости перикарда.

Поражение сосудов является неотъемлемым признаком первичного амилоидоза. Клинически оно

проявляется геморрагиями на коже, слизистых оболочках, внутренних органах, что связано с амилоидной инфильтрацией стенок сосудов и повышением их проницаемости. Иногда кровоточивость может быть первым проявлением болезни. Возможен также геморрагический синдром, обусловленный дефицитом X фактора свертывания, переводящего протромбин в тромбин.

Поражение почек встречается реже, чем при вторичном амилоидозе, и не обязательно выступает на первый план. Клубочковый аппарат при первичном амилоидозе поражается в меньшей степени, амилоид чаще откладывается в стенках артерий, в интерстиции, в капсулах почек. Следует отметить, что особенностью данного клинического случая является отсутствие поражения почек даже в развернутой стадии заболевания, что значительно затруднило диагностирование.

Поражение респираторной системы встречается у 50% больных первичным амилоидозом. Выделяют несколько форм экстраваскулярного поражения легких (John L. Berk): диффузно-интерстициальную или альвеолярно-септальную (амилоид откладывается между эндотелием сосудов и альвеолярным эпителием легочного интерстиция), нодулярную, поражение плевры, интра- и экстраплевральную аденопатию, диафрагмальную. Важно отметить, что диффузно-интерстициальная форма сочетается с поражением сердца и часто не диагностируется, так как ее клинкорентгенологическая картина принимается за проявления застойной сердечной недостаточности. Поражение плевры при AL амилоидозе встречается редко и наблюдается приблизительно у 6% пациентов.

Прижизненная диагностика амилоидоза основана на обнаружении амилоида при биопсии органа. После положительного результата биопсии необходимо установить тип амилоидоза (наличие клонального пролиферативного нарушения плазматических клеток). Амилоидные фибриллы идентифицируют по способности окрашиваться конго в красный цвет, видимый при электронной микроскопии при нормальном свете, и яблочно-зеленый – в поляризованном свете. Обычно клоны плазматических клеток костного мозга синтезируют моноклональные легкие цепи и лучше выявляются при помощи иммунофиксации сыворотки и мочи. Иммуногистохимическим окрашиванием плазматических клеток обнаруживают антитела против легких цепей лямбда/каппа для оценки наличия клонирования (преобладание лямбда или каппа).

В лечении больных идиопатическим генерализованным амилоидозом даже при своевременной постановке диагноза имеются большие трудности. Оно должно быть направлено на уменьшение синтеза белков-предшественников, из которых строится амилоид. Применяются различные схемы полихимиотерапии, из которых наиболее изучена схема мелфалан-преднизолон. Лечение должно быть длительным, не менее года, однако нередко прогрессирование заболевания происходит быстрее, чем проявляется положительное действие химиотерапии. Перспективна трансплантация стволовых клеток с органной ремиссией в 50% случаев. Другим подходом к лечению амилоидоза сердца может быть использование талидомида с дексаметазоном. Недавно показана эффективность леналидомида (аналог талидомида с меньшей токсичностью). В последнее время применяют и более агрессивные схемы полихимиотерапии с включением винкристина, доксорубина, циклофосфана, мелфалана, преднизолона в различных комбинациях.

Сердечная недостаточность, развившаяся вследствие амилоидной кардиопатии, часто рефрактерна к медикаментозной терапии. При амилоидном поражении сердца жесткость миокарда и нарушение его расслабления обусловлены накоплением амилоида в интерстициальном матриксе, что обуславливает уменьшение ударного объема, сердечного выброса и возникновение артериальной гипотензии. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АП применяют с осторожностью, поскольку они могут вызвать усугубление артериальной гипотензии или ортостатические симптомы, особенно у пациентов, имеющих амилоидиндуцированную дисфункцию автономной нервной системы. Бета-адреноблокаторы не влияют на податливость миокарда и ухудшают процессы активной релаксации, могут спровоцировать угрожающие жизни нарушения проводимости, назначение их оправдано у больных с тахикардией. Блокаторы Са каналов в лечении амилоидоза сердца не эффективны.

Назначение диуретиков, снижающих давление наполнения левого желудочка и улучшающих клинические симптомы, оправдано, однако должно проводиться с большой осторожностью.

Не рекомендовано использовать дигоксин, поскольку он связывается с фибриллами амилоида и может быть причиной повышенной чувствительности и токсичности, однако при тщательном мониторинге может применяться для контроля ритма у больных с фибрилляцией предсердий.

Перспективным направлением является возможность трансплантации сердца у больных, плохо

переносящих или при неэффективности химиотерапии для улучшения прогноза, однако эти вмешательства возможны лишь у строго отобранных пациентов в специализированных центрах.

Течение амилоидоза прогрессирующее, прогноз неблагоприятный, хотя зависит от формы, сроков диагностики и степени вовлечения жизненно важных органов. Обычно после появления первых признаков сердечной недостаточности смерть наступает через 8-12, максимум 15-16 месяцев. Самая низкая выживаемость наблюдается у больных с рефрактерной к терапии застойной сердечной недостаточностью (6 мес).

Таким образом, первичный амилоидоз — патология, довольно редко встречающаяся в кардиологической и общетерапевтической практике, — характеризуется многообразием его проявлений, что связано с трудностью диагностики и лечения этого заболевания.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность., 2000; 1: 2: 40-44.
2. Виноградова О. М. Первичный и генетический варианты амилоидоза. М.; 1980. 220-224.
3. Козловская Л.В., Варшавский В.А., Чегаева Т.В. и др. Амилоидоз современный взгляд на проблему // Практическая нефрология. — 1998. — 2: 24-26.
4. Моисеев С.В. Инфильтративные поражения миокарда. Рестриктивная кардиомиопатия. М., Фарма Пресс, 1998.
5. Arbustini E., Verga L., Concardi M. et al. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid*, 2002; 9: 108.
6. Ansari-Lari M. A., Ali S. Z. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test? *Diagn. Cytopathol.*, 2004; 30: 178-181.
7. Berk J.L., O'Regan A., Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2002; 23:155-165.
8. Berk J.L., Keane J., Seldin D.C. et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis. *Chest*, 2003; 124: 969-977.
9. Brenner D.A., Jain M., Pimentel D.R. et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress., *Circ. Res.*, 2004; 94: 1008-1010.
10. Dubrey S.W., Cha K., Simms R.W. et al. Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 13-315.
11. Dubrey S.W., Cha K., Anderson J. et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *Quart. J. Med.* 1998; 91: 141-157.
12. Gertz M.A., Lacy M.O., Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1999; 13: 1211-1220.
13. Gertz M.A., Lacy M.Q., Lust J.A. et al. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17 (1): 262.
14. Gertz M.A., Rajkumar S.V. Primary systemic amyloidosis. *Curr. Treat. Opt. Oncol.* 2002; 3: 261-271.
15. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure // *Eur Heart J.* 1998; 19: 990-1003.
16. Husby G. et al. The 1990 guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. In: Natvig J. B. et al., eds. *Amyloid and amyloidosis*. Dordrecht: Kluwer; 1990. 813-816.
17. Koyama J., Ray-Sequin P.A., Davidoff R. et al. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol*, 2002; 89: 1067-1071.

18. Kristen A.V., Sack F-U., Schonland S.O. et al. Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis // *Europ. Heart J.* – 2009. – N.11. – P. 1014-1020.
19. 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.
20. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 1999; 32: 45-59.
21. Liao R., Jain M., Teller P. et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*, 2001; 104: 1594.
22. Little W.C., Downes T.R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance // *Prog in Cardiovas Diseases.* 1990; 32: 273-290.
23. Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2005; 111: 186-193.
24. Merlini G., Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J. Intern. Med.* 2004; 255: 159-178.
25. Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43: 410-415.
26. Rodney H., Falk R. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 2005; 112: 2047-2060.
27. Simms R.W., Prout M.N., Cohen A.S. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994; 8: 627-634.
28. 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.
30. Walid Hassan, Hani Al-Sergani, Walid Mourad, Rashed Tabbaa. Amyloid Heart Disease // *Tex Heart Inst J.*, 2005; 32: 2: 178-184. ■