

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, И.П. Голикова, А.В. Цыж, В.В. Бугаенко, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

# Амилоидоз сердца: трудный диагноз

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

Впервые термины amyloid или amyllum 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 IAA. Гораздо реже выявляются варианты амилоидоза, не связанные с мутацией транстиретина: их причиной могут быть мутации фибриногена, апопротеина и джелсолина [8]. Некоторыми учеными выделяется амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом. Эти редкие типы заболевания могут привести к значительному поражению сердца.

Сердце является доминирующим органом-мишенью 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 или других возможных причин истинной гипертрофии ЛЖ (X 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 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 назначения соответствующей терапии. Тип амилоида, степень вовлечения органа в патологический процесс, а также отдельные мутации определяют варианты лечения, которое может осуществляться только в специализированных отделениях, имеющих определенный опыт диагностики и лечения этого заболевания.

## 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, составляет 4,5 случая на 100 тыс. Рост заболеваемости, стандартизированный по возрасту, составляет 5,1–12,8 на миллион человеко-лет, что составляет примерно 3200 новых случаев в год.

Основой развития AL-амилоидоза является дефект моноклональных популяций плазматических или В-клеток костного мозга, которые начинают продуцировать аномальный парапротеин, обладающий амилоидогенностью. Предшественники AL-амилоида – легкие цепи моноклонального иммуноглобулина (чаще λ-, реже κ-типов). Установлено, что субъединицы AL-фибрилярного белка состоят в основном из вариабельных участков легких цепей. Часто наблюдаемые замены отдельных аминокислот в вариабельных участках, обуславливают дестабилизацию этих молекул, повышая вероятность образования фибрилл амилоида [1]. При этом дискразия плазматических клеток подобна той, которая наблюдается 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 (сдавление срединного нерва отложениями амилоидных масс в области карпальной связки) встречается в 20% случаев и может быть первой манифестацией 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 ~ 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 сердечной недостаточности – 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 ≤4%). Плазматические клетки продуцируют иммуноглобулины κ- или λ-изотипов, которые могут быть выявлены ~ у 92% пациентов. Существует преобладание легких цепей λ над κ в соотношении 3:1 при AL-амилоидозе [3], а при миеломе, обычно, наблюдается 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 (SSA) 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 коронарных 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 (ГКМП) 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 сердечная недостаточность. По данным аутопсии, у 22–36% людей старше 80 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 в сравнении 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 регистрируются фибрилляция/трепетание предсердий или нарушение проводимости, требующее установки постоянного кардиостимулятора.

### Семейный 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 FAP (несмотря на его наследственную природу) проявляется только к середине жизни. Для установления диагноза могут быть полезными семейный анамнез неврологических заболеваний, сердечной недостаточности или преждевременной смерти, хотя часто это спонтанные случаи, и в предыдущих поколениях был пропущен или поставлен неправильный диагноз [17].



М.И. Лутай

### Транстиретинный вариант

Транстиретин – наиболее распространенный белок в этой категории амилоидоза, который 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 распространенные мутации – метионин и валин (в позиции 30), которая встречается почти во всем мире, и изолейцин и валин (в позиции 122), которая присутствует ~ у 4% афроамериканского населения. Интересной особенностью является то, что амилоид, развивающийся из немутантного транстиретина и служащий причиной SSA, может сосуществовать с мутировавшими формами амилоидных отложений транстиретина [12].

### Варианты мутации фибриногена, аполипопротеинов, джелсолина

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

При мутации фибриногена чаще всего наблюдается 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 apo-AI также вызывают заболевание почек, которое проявляется прогрессирующей почечной недостаточностью. В отличие от AL-амилоидоза, где протеинурия достигает >3 г/сут, apo-AI патология почек может быть и без протеинурии. У части этих пациентов может развиваться прогрессирующая кардиомиопатия и сердечная недостаточность. Подобно немутантному транстиретину, немутантный apo-AI также имеет тенденцию к формированию фибрилл амилоида, которые, как правило, локализованы внутриосудисто.

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 диагностируется 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 ретчатой 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 этим типом наследственного амилоидоза.

### Неидиопатические и ненаследственные разновидности амилоидоза

#### Изолированный амилоидоз предсердий

В отличие от сенильного амилоидоза, который преимущественно встречается у мужчин, IAA чаще наблюдается у пожилых женщин. Причина такого гендерного распределения остается невыясненной. Реже IAA может встречаться у молодых больных с пороками сердца и у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Линейные амилоидные депозиты под эндокардом чаще откладываются в левом предсердии, что может усиливать гетерогенность кардиомиоцитов и способствовать развитию постоянной формы ФП [7]. Белком-предшественником при IAA является 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 ФП нуждается в дальнейшем изучении [28].

**Вторинний амилоидоз**

Во всем мире АА — 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, псориатический артрит, опухоль, в том числе гематологические (лимфомы, лимфофунгулемаз), хронические заболевания кишечника (болезнь Крона). АА-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 АА чаще поражаются почки, реже — печень, селезенка и кишечник. Недавнее крупное исследование, в котором анализировались 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. Существуют 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 подвидов А $\beta_2$ М, 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]. Основными органами-мишенями являются 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 (это часто может быть затруднено из-за многочисленных, неспецифических и системных симптомов) и гистологически подтвердить присутствие амилоида. II этап 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 является причиной набора на первый взгляд не связанных между собой симптомов. Классические признаки иногда позволяют заподозрить наличие амилоидоза. Макроглоссия является практически патогномоничной для АА-амилоидоза (при отсутствии акромегалии, микседемы), но встречается только в ~10% случаев. Периорбитальная пурпура («глаза енота/панды») — следствие хрупкости сосудов, наряду с более серьезными кровотечениями наблюдается примерно у трети пациентов с АА-амилоидозом. При этом не следует забывать, что часто повторные петехиальные поражения век и периорбитальной области могут быть вызваны механическим раздражением (трением) кожи вокруг глаз, кашлем или чиханием. Из-за мультисистемной природы АА-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 анализ сыворотки крови и мочи на наличие моноклональных иммуноглобулинов, в дополнение к стандартным анализам крови (общий анализ крови, мочевина, 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 АА-амилоидозе — 71% (сыворотка) и 84% (моча). Тем не менее, даже с иммунофиксацией, в 20% случаев парапротеины не выявляются.

Следует с осторожностью относиться к наличию моноклональной гаммапатии у пациентов с подозрением на АА-амилоидоз, т.к. она часто выявляется у пожилых лиц (5-10%) и может обнаруживаться у пациентов с не-АА-амилоидозом. В настоящее время количественное определение сывороточных  $\kappa$  и  $\lambda$  свободных легких цепей (FLC) стало установленным стандартом в диагностике, прогнозе и последующем наблюдении при АА-амилоидозе. Чувствительность этого теста для выявления парапротеина в 10 раз выше иммунофиксации, и, как правило, он дает возможность выявить заболевание, даже если результат иммунофиксации отрицательный. И хотя эта методика не является специфичной для

АА-амилоидоза, так как моноклональные FLC обнаруживаются примерно у 50% пациентов с моноклональной гаммапатией и практически у всех больных с миеломой, нормальное количество FLC делает диагноз «АА-амилоидоз» маловероятным [15].

При подозрении на АА-амилоидоз биопсия костного мозга является обязательной для определения процента плазматических клеток. Пул моноклональных плазматических клеток выявляется ~ у 84% пациентов с АА-амилоидозом при использовании иммунофлуоресцентного метода. Значительное повышение числа плазматических клеток в пунктате (>20%) свидетельствует о существовании миеломы [42].

При отрицательных результатах FLC анализа 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). Биопсия следует проводить из легко доступных, 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 является обязательным.

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

Для оценки распределения амилоида в организме в последние годы используют метод сцинтиграфии с меченым сывороточным Р-компонентом амилоида. Р-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, примерно в 30% случаев — поражения костного мозга и малоинформативна для диагностики амилоидоза сердца, из-за медленного прохождения крови через эндотелий капилляров миокарда. Дополнительным преимуществом методики является 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 АА, SSA или IAA, 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 ГКМП. В результате страдают и систолическая, и диастолическая функции, уменьшается сердечный выброс, появляются симптомы сердечной недостаточности. По степени выраженности диастолическая дисфункция ЛЖ напоминает таковую при сдавливании перикардита, а само поражение сердца амилоидом представляет собой типичный вариант рестриктивной кардиомиопатии. Приблизительно у 23% больных недостаточность кровообращения является первым признаком заболевания и затем быстро прогрессирует, являясь 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 коронарных артерий находят редко. Синкопальные состояния представляют собой нередкое проявление кардиопатического амилоидоза и являются следствием неспособности сердца увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке из-за рестрикции ЛЖ, поражения предсердий и/или снижения кровотока по коронарным артериям, а также из-за возникающих тахикардий или резкой брадикардии, постуральной гипотензии, сопутствующей нейропатии и являются прогностически неблагоприятным признаком — абсолютное большинство таких пациентов погибает внезапно в течение 1 года от начала симптоматики [10].

Поражение сердца при сенильном амилоидозе клинически часто не проявляется, заболевание (не имея патогномоничных симптомов) протекает под маской самых различных состояний и, чаще всего, принимается за ГКМП или ишемическую болезнь сердца.

На ЭКГ регистрируется низкий вольтаж (в стандартных отведениях <0,5 мВ, в грудных отведениях <1,0 мВ) в ~ 46-71% случаев АА-амилоидоза и часто при наследственных формах заболевания. При сенильном амилоидозе вольтаж ЭКГ может оставаться нормальным. Сохранный ЭКГ-вольтаж и, в редких случаях, вольтаж, свидетельствующий о наличии гипертрофии миокарда, может иногда наблюдаться у больных с выраженными отложениями амилоида. Это может быть связано с уже существующей гипертрофией ЛЖ и соответствующими изменениями ЭКГ, возникшими вследствие предшествующей артериальной гипертензии. «Псевдоинфарктная» кривая чаще встречается у больных с АА-амилоидозом: патологический зубец Q обычно регистрируется в грудных отведениях ЭКГ (V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>), 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; ФП 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 ФП [28]. В тяжелых случаях, даже при синусовом ритме, в предсердиях могут формироваться тромбы из-за электромеханической диссоциации предсердий. Возникновение ФП может привести к быстрому ухудшению клинического течения заболевания с повышением риска тромбоэмболических осложнений. Описаны также желудочковые нарушения ритма, удлинение интервала QT, нарушения проводимости [31].

Недавно для определения прогноза заболевания стали использовать биомаркеры — NT-proBNP и тропонины. Как и в случае с применением NT-proBNP при сердечной недостаточности, лучше всего использовать этот биомаркер для исключения заболевания [33]. Palladini и соавт. показали, что у больных с поражением сердца при АА-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 30% снижение сопровождается улучшением прогноза [35]. Выявление тропонина T 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 процента больных и уменьшить клиническую значимость этого маркера [9].

Рентгенограмма органов грудной клетки малоинформативна даже тогда, когда отложения амилоида уже найдены в других органах, поскольку размеры сердца чаще нормальные, особенно на начальных стадиях заболевания. Нередко можно выявить плевральный выпот, появление которого может быть связано с заболеваниями плевры или сердечной недостаточностью.

При проведении двухмерной эхокардиографии определяется утолщение стенок левого (часто и правого) желудочка (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 обнаруживаться в любой камере сердца, но в большинстве случаев выявляются в предсердиях [19]. Часто диагностируется небольшой выпот в полость перикарда. Весьма характерны свойственные рестриктивному типу диастолической дисфункции увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E), 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 [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, как правило, с низким вольтажом ЭКГ позволяет с высокой вероятностью заподозрить амилоидоз среди других заболеваний. По данным исследований J.E. Rahman, при низком вольтаже зубцов QRS на ЭКГ и толщине межжелудочковой перегородки более 1,98 см по данным ЭхоКГ диагноз «амилоидоз сердца» может быть поставлен с чувствительностью 72% и специфичностью 91% [37].

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

Биопсия миокарда производится в случаях, когда есть подозрение на амилоидоз из 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

Продолжение на стр. 36.

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, И.П. Голикова, А.В. Цыж, В.В. Бугаенко,  
 ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Амилоидоз сердца: трудный диагноз

Продолжение. Начало на стр. 34.

стенотоз или тяжелая артериальная гипертензия), которая может быть причиной истинной гипертрофии ЛЖ. Однако рутинное проведение эндокардиальной биопсии не рекомендуется 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 стенок с нормальной фракцией выброса 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:

1-я стадия: нет симптомов или признаков амилоидоза при биопсии или неинвазивном обследовании;

2-я 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);

3-я стадия: компенсированное симптомное поражение сердца;

4-я стадия: декомпенсированная кардиомиопатия.

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

Выявление белка-предшественника определяет тип амилоида. Присутствие свободных κ и λ 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 транстретина. Анализ ДНК (проводится в Национальном центре амилоидоза в Лондоне) главным образом используется, чтобы различать более диагностически редкие наследственные формы AL-амилоидоза [3, 5]. Если мутации транстретина не выявлены, а присутствует немутантный транстретин, диагностируют 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;
- ГКМП;
- 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 пролиферация 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 аутологической 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, то существуют противоположные точки зрения на эту проблему: 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 с применением высоких доз 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 транстретина, 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-амилоидоза доказанной специфической терапии не существует, хотя клинические испытания перспективных соединений продолжают. Для AA-амилоидоза единственным способом является лечение основного (воспалительного или инфекционного) заболевания.

Симптоматически назначаются лекарственные средства для лечения сердечной недостаточности. Основой лечения являются диуретики. Нарушение диастолической функции по рестриктивному типу и поражение вегетативной нервной системы могут приводить к выраженной брадикардии и ортостатической гипотензии, что ограничивает применение β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Постоянную кардиостимуляцию используют при нарушениях проводимости. Применение α-агонистов (мидодрин) и ношение эластических чулок могут уменьшить проявления постуральной гипотензии, связанной с автономной нейропатией. Дигоксин применяют в редких случаях, только у больных с ФП для контроля частоты сердечных сокращений (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 тромбоемболических 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. К сожалению, в нашей стране диагностика и оказание помощи таким больным еще остается 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. Н.Д. Стражеско» (февраль 2012 года) с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения, ФК III. Кардиосклероз. СН I. Из поликлинического отделения пациентка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии с синкопальным состоянием

и диагнозом: ИБС, нестабильная стенокардия, АВ блокада II 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-пекующие боли за грудиной при незначительных физических нагрузках (ходьба до 100 метров), впервые возникшие около 5 месяцев назад (сентябрь 2011 г.), слабость, одышка, появление отеков на нижних конечностях, перебои в деятельности сердца. Отмечала прогрессирование болей в течение последних двух недель.

Из анамнеза известно, что в детстве диагностировали 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. Одышка 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 уд/мин, аритмичный. Частота дыхания 20 в минуту. 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 срединноключичной линии. Аускультативно 1-й тон сердца ослаблен, единичные экстрасистолы. Над легкими ясный легочный 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 голени.

В лабораторных анализах крови выявлены: гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 107 г/л), гиперхолестеринемия с высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (общий холестерин – 7,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 5,41 ммоль/л), повышение СРБ – 9 мг/л, повышение уровня тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе (ТТГ – 17,240 мкЕд/мл, АТПО – 616,0 Ед/мл). В общеклиническом анализе мочи выявлен белок – 1%, удельный вес мочи – 1020 г/л, 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 минуту. Низкий вольтаж (0,2 – 0,5 мВ) во всех стандартных и усиленных отведениях от конечностей. АВ блокада I-й степени с удлинением интервала PQ до 0,35 с. QS в грудных отведениях (V<sub>1</sub> – V<sub>4</sub>) 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. АВ блокада I-й степени – интервал PQ 0,24 с. Зубцов QS в грудных отведениях нет, отмечается малый рост зубца R в отведениях (V<sub>1</sub> – V<sub>3</sub>) (рис. 2).

На ЭхоКГ (февраль 2012 г.) определялись: нормальные размеры полостей сердца, выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ с толщиной стенки до 1,6 см (индекс массы миокарда 136 г/м<sup>2</sup>), гипертрофия правого желудочка (толщина стенки – 0,8 см), выраженная рестриктивная диастолическая дисфункция ЛЖ (E/A – 1,8; DT – 125 мс) (рис. 3), наличие жидкости в полости перикарда с сепарацией листков до 1,1 см, фракция изгнания 55% без сегментарных нарушений сократимости, клапанный аппарат без видимой патологии и нарушения функции.

Холтеровский мониторинг ЭКГ: за 24 часа мониторирования регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 88 уд/мин, АВ блокада I-й степени. Выявлены выраженные нарушения ритма и проводимости: миграция водителя ритма по предсердиям, изменение ширины комплекса QRS, СА блокада с максимальной паузой до 1,8 с, 1057 желудочковых

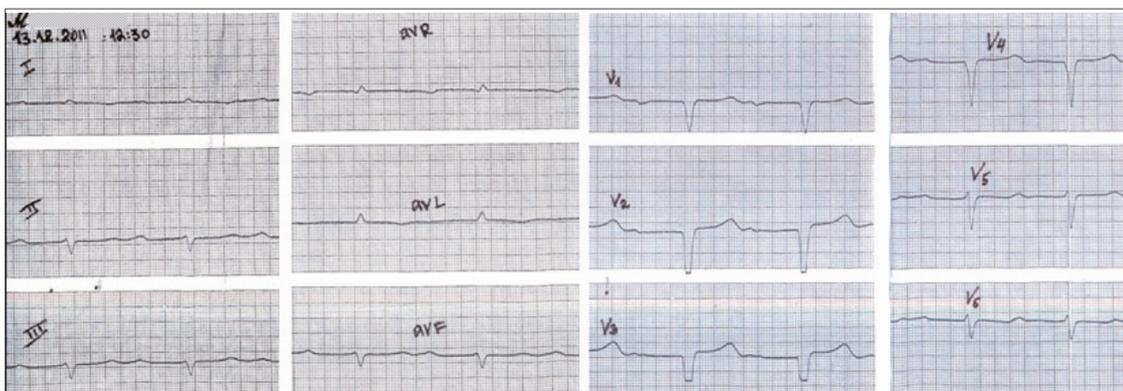


Рис. 1. ЭКГ больной М., 2012 г.

Низкий вольтаж в стандартных отведениях, QS в передних грудных отведениях – наиболее частые признаки AL-амилоидоза

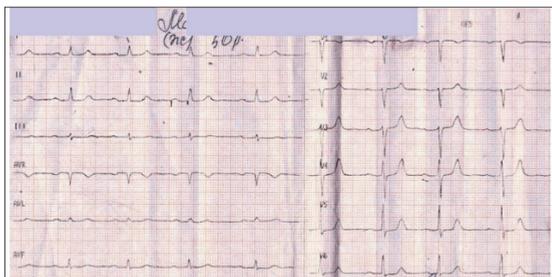


Рис. 2. ЭКГ больной М., 2008 г.  
AV блокада I степени. Характерных для амилоидоза изменений нет

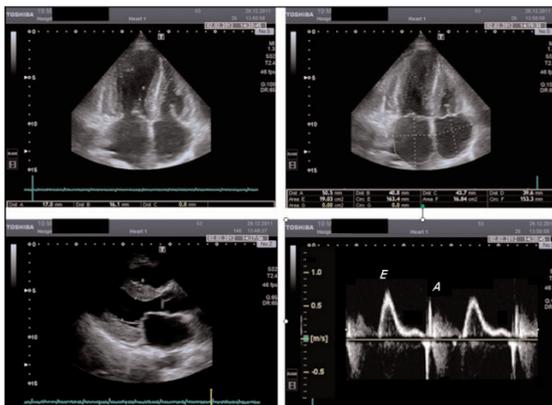


Рис. 3. ЭхоКГ больной М., 2012 г.  
Гипертрофия стенок ЛЖ и рестриктивный тип диастолической дисфункции – характерные признаки первичного AL-амилоидоза

экстрасистол, из которых 420 пар и триплетов, 12 эпизодов бигемении, 393 изолированных предсердных экстрасистол. 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 I-й степени, структура неоднородна. Дополнительные образования не определяются. Признаки хронического аутоиммунного тиреоидита.

На основании объективных данных и результатов обследования был установлен предварительный диагноз: ГКМП, необструктивная форма, синдром стенокардии. AV-блокада I степени, желудочковая экстрасистолическая аритмия (Lown IV). Синкопальное состояние 08.12.2011. СН IIa стадии с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, III ФК. Гиперхолестеринемия. Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, микседематозный перикардит.

Больной было назначено лечение: аспирин 100 мг 1 раз в сутки; метопролол 12,5 мг 2 раза в сутки; периндоприл 2,5 мг 1 раз в сутки, ивабрадин 2,5 мг 2 раза в сутки; симва-статин 20 мг 1 раз в сутки; лазикс 2,0 мл в/в, 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 АД, уменьшился диурез.

Таким образом, в клинической симптоматике, течении заболевания и данных объективного обследования наблюдались 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 сердечной недостаточности, при этом фракция изгнания ЛЖ не снижена, патология клапанного аппарата отсутствует. Больная не страдает гипертонической болезнью, не имеет пороков сердца, а по данным ЭхоКГ выявлена значительная концентрическая гипертрофия и выраженная рестриктивная диастолическая дисфункция ЛЖ; при этом вольтаж ЭКГ не повышен, а значительно снижен. На ЭКГ регистрируются псевдоинфарктные QS в грудных отведениях без анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда и без зон асинергии по результатам ЭхоКГ. В ходе дифференциальной диагностики с ГКМП было высказано предположение о возможном амилоидозе сердца. В пользу последнего диагноза была присутствовавшая у больной системность клинических проявлений – наличие поражения почек (протеинурия), сосудов (синдром стенокардии, периферическая 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 легочных 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 отмечается некоторое уплотнение стенки кровеносных сосудов. Обнаруживаются 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: ТТГ – 6,715 мЕд/мл, АТ-ПО – 480,0 Ед/мл, трийодтиронин – 2,630 пг/мл, свободный тироксин – 29 нг/дл.

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

В качестве лечения больной был назначен преднизолон 15 мг в сутки. Для решения вопроса о необходимости установки кардиостимулятора пациентка была проконсультирована в отделении аритмий НИИССХ им. Н. 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» через 3 месяца. Больная за этот период времени 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 (бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> + дексаметазон 8 мг) циклами в 1, 4, 8-й и 12-й день каждые 21 день. Перед каждым курсом проводился 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 МНО. Больная прошла 3 курса рекомендованного лечения на базе израильской клиники. За время проведенного лечения показатель  $\lambda$  снизился с 403 до 89 мг/л. На ЭКГ уменьшилась AV-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 полиневралгия в конечностях). Повторное обследование запланировано через 2 мес после отмены препарата.

### Заключение

Демонстрация данного клинического случая 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 с 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 дают 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

- Макаревич А.Э., Аргишевская Н.И., Почтаев А.Ю. и соавт. Амилоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение. Медицинский журнал БГМУ.
- Мостбайер Г.В. Амилоидоз и сердце. // *Therapia* № 5 (37). – 2009. – с. 39-46.
- 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.
- 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.
- Ardehali H., Qasim A., Cappola T. et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy // *Am Heart J*. – 2004. – Vol. 147. – P. 919-923.
- Arbustini E., Vega L., Concardi M. et al. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloid, 2002; 9: 108.
- Ariyaratne V., Steiner I., Hajkova 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.
- Cacoub P., Axler O., De Zuttere D. et al. Amyloidosis and cardiac involvement // *Ann Med Interne (Paris)*. – 2000. – Vol. 151. – P. 611-617.
- 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.
- Chamathi B., Dubrey S.W., Cha K. et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis // *Am J Cardiol*. – 1997. – Vol. 42. – P. 1242-1245.
- Comenzo R.L., Gertz M.A. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 4276-4282.
- Connors L.H., Lim A., Prokavea T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003; 10: 160-84.
- Connors L.H., Urm A., Prokavea T. et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125: 681-700.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral // *Heart* 2011; 97: 75-84.
- Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2047-2060.
- 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.
- 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.
- Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France: 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-28.
- Hawkins P.N. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2002. – Vol. 11. – P. 649-655.
- 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. – Vol. 89. – P. 1067-1071.
- 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.
- Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 617-24.
- 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.
- Kyle R.A. Amyloidosis: a convoluted story // *Br J Haematol*. – 2001. – Vol. 114. – P. 529-538.
- Leone O., Boriani G., Marinelli G. et al. Local Amyloidosis as a Possible Component of the Atrial Remodeling Accompanying Trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P. 2444-2445.
- Maceira A.M., Prasad S.K., Hawkins P.N. et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis // *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10:54.
- 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. e32-e35.
- Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement // *Am J Cardiol*. – 2005. – Vol. 95. – P. 535-537.
- 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.
- 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? // *Am J Cardiol*. – 2005. – Vol. 96. – P. 982-984.
- Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases // *Biochim Biophys Acta*. – 2005. – Vol. 1753(1). – P. 11-22.
- 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.
- 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.
- Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 43. – P. 410-415.
- Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation*. – 1981. – Vol. 63. – P. 1285-1288.
- 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.
- Sancharawala V., Wright D.G., Seldin D.C. et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 637-42.
- Selvanayagam J.B., Hawkins P.N., Biju P. et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis // *JACC*. – 2007. – Vol. 50. – P. 2101-2110.
- 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 // *Am J Clin Pathol*. – 2003. – Vol. 120. – P. 610-616.
- 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.