

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОПАТИИ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

О.Н. Новикова, Е.А. Руденко, Н.В. Алексеева, Ф.Г. Забозлаев

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва*

Приведен редкий клинический случай первичного амилоидоза с преимущественным поражением сердца, массивным гидроперикардом, трактованный ранее в рамках хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Отражены сложности диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: первичный амилоидоз, гидроперикард, моноклональная секреция.

CASE STUDY OF AMYLOIDOSIS WITH PRIMARY LESION OF THE HEART

Novikova O.N., Rudenko E.A., Alekseeva N.V., Zabozlaev F.G.

The article describes a rare clinical case of primary amyloidosis with heart lesion and severe hydropericardium. The patient was early considered as manifestation of ischemic chronic heart failure. The diagnostic difficulties of this case are described.

Key words: primary amyloidosis, hydropericardium, monoclonal gammopathy.

В настоящее время в связи с внедрением высокочувствительных методов лабораторной диагностики (иммунофиксация, определение свободных легких цепей), большей осведомленности врачей о проблеме первичного амилоидоза отмечается более частое выявление данной нозологии, в том числе ее кардиальных форм. В целом, ярких и специфических особенностей в клинической картине кардиопатического амилоидоза нет – дифференциальная диагностика этого заболевания трудна. Поэтому при неясной и резистентной к лечению хронической сердечной недостаточности в схему дифференциального диагноза следует включать и амилоидное поражение сердца.

Амилоидоз – группа заболеваний, общим признаком которых является отложение в органах и тканях особого белка b-фибрилярной структуры [1]. Частота встречаемости – не менее 1:50 000. Среди системных форм амилоидоза выделяют: AA-, AL-, ATTR- и b2M-(диализный) амилоидоз [2].

Самым частым вариантом системного амилоидоза в настоящее время считают AL-амило-

идоз, при котором патологический клон плазматических клеток синтезирует легкие цепи иммуноглобулинов. Осаждение этих белков в ткани сопровождается образованием нерастворимых фибрилл амилоида. AL-амилоидоз является наиболее тяжелой, генерализованной формой заболевания, с преимущественным поражением сердца и почек. Сердце поражается у 90% больных, у половины из них развивается диастолическая сердечная недостаточность. Более половины пациентов умирают от сердечной недостаточности или аритмий [3, 4].

Клиническая картина

Амилоидное поражение сердца на ранних стадиях может протекать бессимптомно, проявляясь лишь утолщением стенки левого желудочка, выявляемой при эхокардиографии. В дальнейшем развиваются клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) с застоем крови, преимущественно по большому кругу кровообращения, прогрессирует одышка, снижается толерантность к физическим нагрузкам.

При первичном амилоидозе отложение амилоида ведет к утолщению и уплотнению миокарда («резинный» миокард), который иногда не спадается на вскрытии. Эти свойства миокарда приводят к резкому снижению его податливости, миокард становится ригидным, но полости желудочков не дилатированы, зато резко расширены предсердия – из-за чего сердце на рентгеновском снимке похоже на «боксерскую перчатку». Кардиопатический амилоидоз представляет собой типичный вариант рестриктивной кардиомиопатии. Нарушения внутрисердечной гемодинамики при амилоидозе сердца обусловлены, главным образом, диастолической дисфункцией, снижение сократительной способности миокарда может возникать на более поздних этапах развития заболевания.

Во всех случаях амилоид обнаруживают в интерстиции миокарда в виде диффузных или узловых депозитов. Морфологически отложения амилоидных масс определяются в стенках коронарных артерий, под их интимой и адвентицией, а также в миокардиальной строме по ходу коллагеновых и ретикулярных волокон. На поздних стадиях заболевания отличить периретикулярный и периколлагеновый тип амилоидоза довольно трудно. Узловая амилоидная инфильтрация межжелудочковой перегородки может напоминать картину гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Изменение формы левого желудочка происходит по типу концентрической гипертрофии, дилатация желудочков не развивается. Сочетание утолщения стенок миокарда более чем у половины больных с низкой амплитудой желудочкового комплекса на ЭКГ в грудных отведениях (менее 10 мм) и отведениях от конечностей (менее 5 мм) позволяет подтвердить псевдогипертрофический характер изменений миокарда, что выявляется у 60-70% больных с AL-амилоидозом [3, 5].

Амилоид может поражать проводящую систему сердца. Нарушения проводимости чаще всего представлены неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса, полной блокадой правой или левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярной блокадой I степени [6]. Кроме того, отложение амилоида в области аднергических синапсов нарушает нейрогуморальную регуляцию работы сердца, что, возможно, является одним из факторов риска развития тахикардий. У 5-27 % больных выявляют фибрилляцию предсердий. Какие-либо из-

менения на электрокардиограмме встречаются почти у всех (>90%) больных амилоидозом сердца [3].

Отличительным свойством AL-амилоидоза является его отложение в стенках коронарных артерий, что может вызвать ишемию миокарда. При наличии жалоб на стенокардитические боли изменения на ангиограмме могут отсутствовать. Патологические Q-зубцы и изменения реполяризации без клинических признаков инфаркта миокарда или указания на него в анамнезе позволяют интерпретировать эти изменения как псевдоинфарктные. По-видимому, имитация инфарктных изменений связана с узловым отложением электрически неактивного амилоида, что создает эффект рубца [7]. На поздних стадиях заболевания почти у половины больных выявляют перикардальный выпот [6].

В настоящее время установлено, что дисфункция левого желудочка и низкое онкотическое давление плазмы не являются основополагающими факторами в развитии плеврального и перикардального выпота. Образование выпота связано, в первую очередь, с отложением амилоида в межклеточных промежутках, в субмезотелиальных лимфатических сосудах. Амилоидные депозиты ингибируют резорбцию жидкости, изменяют секреторную функцию плевры, перикарда [8].

При ЭХО КГ обычно обнаруживают повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца, нарушение диастолического расслабления левого желудочка, непропорционально большие размеры обоих предсердий в сравнении с размерами желудочков [4], выпот в полости перикарда.

Отражением повреждения кардиомиоцитов у больных амилоидозом сердца может быть повышение концентрации тропонинов и натрийуретических пептидов, экспрессия которых повышена в кардиомиоцитах желудочков у пациентов с амилоидозом сердца. Данные белки не являются специфическими маркерами амилоидного поражения сердца, однако, их считают высокочувствительными показателями повреждения и дилатации миокарда и, следовательно, важными факторами прогноза при системном амилоидозе [9].

В общих чертах клинические признаки амилоидной болезни сердца следующие: низкое артериальное давление, явления ортостатической гипотензии; признаки хронической сердечной недостаточности, часто резистентной к

лечению (одышка при нагрузке, пароксизмальная одышка, отечный синдром, утомляемость); боли в груди неопределенного характера; систолический шум регургитации на атриовентрикулярных клапанах и глухость тонов; перикардальный выпот; синкопальные состояния; аритмии и внезапная сердечная смерть. Синкопальные состояния у данной категории больных являются прогностически неблагоприятным признаком – абсолютное большинство больных умирает в течение первого года.

Диагностика и лечение

Лабораторные изменения при первичном амилоидозе неспецифичны. Отмечается повышение СОЭ, иногда до высокого уровня. Нередко выявляется умеренная плазматизация костного мозга (до 5-14% плазматических клеток), но, в отличие от множественной миеломы, нет высокого уровня моноклонального иммуноглобулина в крови. Диагноз системного амилоидоза устанавливают при гистологическом исследовании ткани, полученной при биопсии. Чаще исследуют стенку прямой кишки, желудка, полости рта, подкожную жировую клетчатку, ткань почки, печени. Определение варианта амилоидоза проводят иммунохимическим методом.

Наиболее тяжелый прогноз отмечается у больных с AL-амилоидозом, причем прогноз определяется именно поражением сердца [2, 3].

Поскольку AL-амилоидоз рассматривают в рамках моноклональной пролиферации плазматических и В-клеток, то в лечении AL-амилоидоза применяют различные схемы полихимиотерапии с целью уменьшить продукцию предшественников. Лучше проанализированы эффективные комбинации лечения мелфалана с преднизолоном [10]. Лечение ХСН у больных AL-амилоидозом – трудная задача в связи с повышенной чувствительностью к сердечным гликозидам, усугублением ХСН на фоне приема ингибиторов кальциевых каналов и развитием угрожающих жизни нарушений проводимости при назначении бета-адреноблокаторов. Терапия сводится, по сути, к назначению массивных доз мочегонных средств. При лечении продолжительность жизни может составить 5 лет, что, по сравнению с естественным течением, представляет значительный успех [2].

В качестве клинического примера приводим собственное наблюдение из практики.

Клиническое наблюдение

Больной А., 66 лет, поступил в терапевтическое отделение ФГБУ ФНКЦ ФМБА России 01.07.2013 г. При поступлении предъявлял жалобы на отеки голеней, стоп, одышку при физической нагрузке, учащенное сердцебиение, периодические давящие боли в левой половине грудной клетки.

Из анамнеза известно, что пациент страдал гипертонической болезнью на протяжении 5 лет. В течение 2011 г. стали беспокоить боли в области сердца сжимающего характера, появилась одышка при физической нагрузке, эпизоды диареи при отсутствии погрешности в питании. При амбулаторном обследовании в январе 2012 г. выявлена жидкость в полости перикарда. В марте 2012 г. находился на стационарном лечении в одном из медицинских учреждений г. Москвы. При ЭХО КГ количество жидкости в полости перикарда варьировало в пределах 200-400 мл. Во время госпитализации проведена коронарография, выявлен стеноз ветви тупого края до 70-75%, выполнено стентирование. Гидроперикард расценен как проявление ХСН. При обследовании по данным компьютерной томографии выявлена опухоль левой почки (T1aNxM0). В июле 2012 г. проведена резекция левой почки с опухолью. В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения $107 \times 10^9 / \text{л}$.

Отмечает ухудшение самочувствия с апреля 2013 года, когда усилилась одышка, уменьшилась толерантность к физическим нагрузкам, появились отеки нижних конечностей. Амбулаторно на ЭХО КГ от июня 2013 г. в полости перикарда выявлено около 1400 мл жидкости, признаки легочной гипертензии, признаки гипертрофии обоих желудочков, дилатация обоих предсердий. Кардиологом назначена диуретическая терапия (диувер 10 мг, фуросемид 20 мг в/м). По данным компьютерной томографии забрюшинного пространства от июня 2013 г. признаков рецидива опухоли левой почки не выявлено.

Больной консультирован фтизиатром – данных за туберкулезное поражение перикарда не получено. Госпитализирован в отделение терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России для уточнения генеза гидроперикарда и лечения.

При поступлении в лабораторных анализах отмечалась тромбоцитопения (тромбоциты – $79 \times 10^9 / \text{л}$); нарушение почечной функции в виде повышения уровня азотистых шлаков (креати-

нин – 149 мкмоль/л, мочевины – 11,5 ммоль/л), гиперурикемии (мочевая кислота – 575 мкмоль/л); протеинурия (суточный белок в моче – 0,1 г); повышение маркера хронической сердечной недостаточности (BNP – 1410,90 пг/мл при норме – 0-100).

В первую очередь, у больного ишемической болезнью сердца с перенесенным в анамнезе стентированием, отягощенным онкоанамнезом (рак левой почки) выраженный гидроперикард диктовал необходимость исключения застойной ХСН, паранеопластического процесса. Требовали уточнения тромбоцитопения, нарушение почечной функции. Не исключался дебют системного заболевания соединительной ткани, васкулита. Лабораторного подтверждения этого предположения мы не получили.

При неоднократно выполненных ЭКГ обращало на себя внимание снижение вольтажа в стандартных отведениях (рис. 1).

По данным ЭХО КГ при поступлении выявлены следующие изменения: незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка с повышенной однородностью миокарда (МЖП 1,3 см, ТЗСЛЖ 1,3 см); увеличение объемов предсердий ($V_{\text{лп}}$ до 70 мл и $V_{\text{пп}}$ до 68 мл), другие камеры сердца не расширены; легочная гипертензия 2-й степени, систолическое давление в легочной артерии повышено до 46 мм рт. ст. Четких данных за наличие зон нарушения локальной сократимости не получено. Глобальная сократимость миокарда в пределах нормы. Фракция выброса около 55%. Отмечается расхождение листков перикарда в диастолу с образованием эхонегативного пространства: за задне-боковой стенкой левого желудочка максимально до 3,8 см (на уровне базальных и средних сегментов); за передне-боковой стенкой левого желудочка – до 2,0 см;

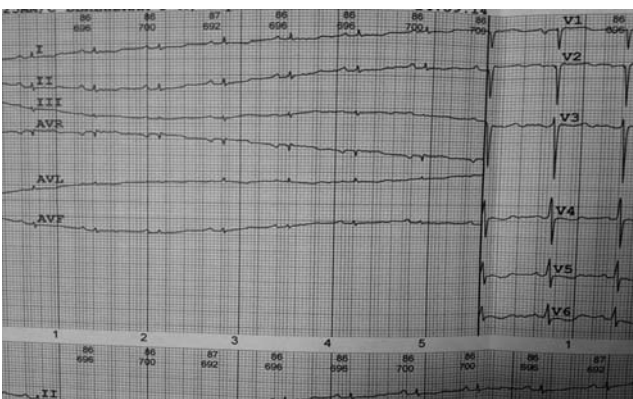


Рис. 1. ЭКГ пациента А.

в области верхушки сердца – до 1,1 см; за правыми камерами – до 1,4 см с наложениями фибрина (рис. 2). Таким образом, у больного с сохранной сократительной способностью миокарда отмечалось значительное количество жидкости в полости перикарда.

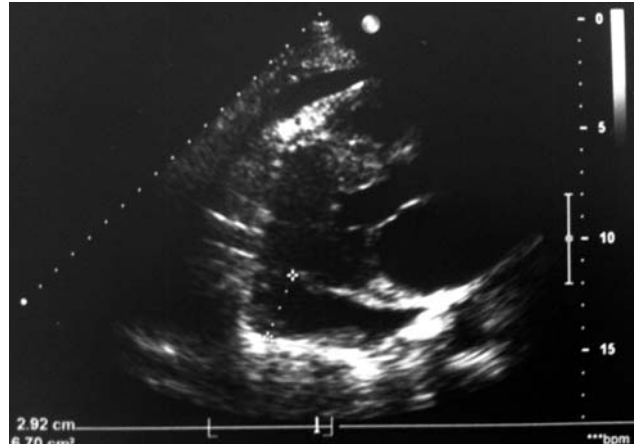


Рис. 2. ЭХО КГ признаки значительного количества жидкости в полости перикарда

При Холтеровском мониторингировании ЭКГ значимых нарушений ритма не выявлено. Также проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, диагностирован выраженный гидроперикард, левосторонний гидроторакс (рис. 3).

В ходе обследования исключен паранеопластический генез гидроперикарда.

Проведена колоноскопия, изменений в слизистой оболочке толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки не выявлено. Взята биопсия, выявившая положительную реакцию на амилоид (рис. 4), который определялся в стенке сосудов под интимой и адвентицией, а также в строме по ходу коллагеновых волокон, что привело к изменению диагностической концепции, которая была направлена на подтверждение диагноза первичного амилоидоза или множественной миеломы в сочетании с первичным амилоидозом.

Проведена стеральная пункция, где выявлено угнетение мегакариоцитарного ростка, пролиферация клеток плазматического ряда (плазматические клетки – 14,0%). При скинтиграфии костей скелета признаков очагового поражения костной ткани не выявлено.

В Гематологический научный центр была отправлена на исследование сыворотка крови и моча, по результатам которого выявлена моноклональная секреция джи-капа 13,5 г/л, сек-

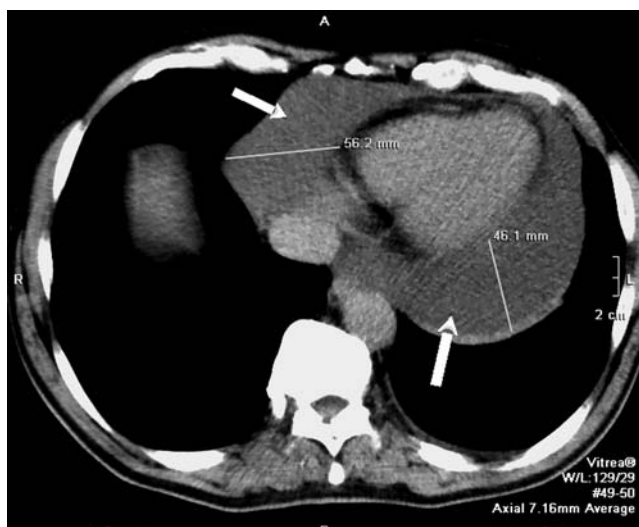


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки (гидроперикард указан стрелками)

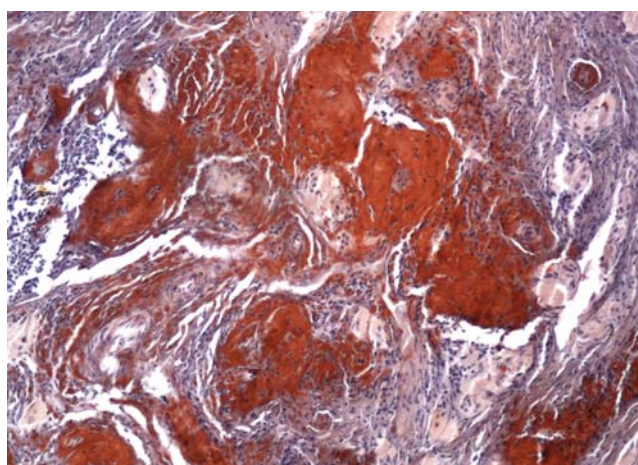


Рис. 4. Накопление амилоида в стенках сосудов и в строме по ходу коллагеновых волокон в подслизистом слое толстой кишки (окраска Конго-Красный, x200)

реция белка Бенс-Джонса капа 104 мг/л (по данным количественного определения свободных легких цепей методом Freelite) в сыворотке, в моче – следовое количество.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: Первичный AL-амилоидоз с поражением сердца, почек, желудочно-кишечного тракта.

Осложнение: Диастолическая хроническая сердечная недостаточность II-III ФК (НУНА), амилоидная нефропатия, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Вторичная тромбоцитопения.

В результате проводимой терапии сердеч-

ной недостаточности состояние больного с положительной динамикой: уменьшилась одышка, отеки нижних конечностей, количество жидкости в перикардиальной полости, изменения ЭКГ оставались без динамики. Цифры АД сохранялись в пределах 130/80 мм рт.ст., что не требовало назначения антигипертензивного лечения. В стабильном состоянии пациент выписан с рекомендациями продолжить симптоматическую терапию и направлен на госпитализацию в клинику терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова для проведения специфического лечения.

Заключение

Данный клинический случай свидетельствует о том, что диагностика амилоидоза сердца представляет значительные трудности в практике терапевта и кардиолога. Связано это с отсутствием специфических симптомов в клинической картине. Учитывая неблагоприятный прогноз у этих пациентов, особенно при AL-амилоидозе, своевременная диагностика и раннее лечение, безусловно, важны. Подозрение на наличие амилоидного поражения сердца должно возникать при развитии у больного рестриктивной кардиомиопатии с утолщением стенок сердца в сочетании с ортостатической гипотензией, стенокардией, нефропатией и другими системными поражениями.

Современные методы визуализации амилоида, биохимические маркеры, предоставляют возможность более ранней и точной диагностики данного заболевания.

Литература

1. Виноградова О.М. Первичный и генетический варианты амилоидоза. М., 1980. С. 156.
2. Макаревич А.Э., Артишевская Н.И., Почтавец А.Ю. и др. Амилоидоз сердца: патоморфология, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал. 2006. № 4. С. 121-124.
3. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз // Фарматека. 2012. № 9. С. 10-16.
4. Shah K, Inoue Y, Mehra M. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. Arch Intern Med 2006; 66(17): 1805-13.
5. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol. 1995; 32(1): 45-59.
6. Dubrey S, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. QJM 1998; 91:141-57.
7. Whitaker D, Tungekar M, Dussek J. Angina with a normal coronary angiogram caused by amyloidosis. Heart 2004; 90(9): e54.
8. Berk JL, Keane J, Seldin DC, et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis. Chest 2003; 124^ 969-977. Mathews V, Vasudevan AR, Nair S, et al. Primary systemic amyloidosis: pleural involvement with exudative pleural effusion. J Assoc Physicians India 1996; 44: 345-46.
9. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003; 107: 2440-45.
10. Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. Clin. Nephrol. 2000; 53(6):417-423.

Информация об авторах:

Новикова Оксана Николаевна – зав. терапевтическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.,
e-mail: novikova_oksana@mail.ru

Руденко Екатерина Алексеевна – врач отделения терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, e-mail: katrud@mail.ru

Алексеева Надежда Владимировна – врач отделения терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, e-mail: florensna@rambler.ru

Забозлаев Федор Георгиевич – зав. патологоанатомическим отделением, зав. отделом современных морфологических исследований
ФГУЗ ФНКЦ ФМБА России