

Галеева З. М.¹, Галявич А. С.¹, Балеева Л. В.¹, Галимзянова Л. А.²,
Рафиков А. Ю.², Гизатуллина Н. Ф.², Мустафина Д. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

² ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

СЛУЧАЙ АМИЛОИДОЗА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: амилоидоз, сердце.

Ссылка для цитирования: Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галимзянова Л. А., Рафиков А. Ю., Гизатуллина Н. Ф., Мустафина Д. А. Случай амилоидоза в кардиологической практике. Кардиология. 2019;59(1):93–96.

РЕЗЮМЕ

Представлены клинический случай амилоидоза и краткий обзор поражения сердечно-сосудистой системы, критериев постановки диагноза, принципов лечения при данном диагнозе.

Galeeva Z. M.¹, Galyavich A. S.¹, Baleeva L. V.¹, Galimzyanova L. A.²,
Rafikov A. Y.², Gizatullina N. F.², Mustafina D. A.³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia

³ Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

THE CASE OF AMYLOIDOSIS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

Keywords: amyloidosis; heart.

For citation: Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galimzyanova L. A., Rafikov A. Y., Gizatullina N. F., Mustafina D. A. The Case of Amyloidosis in Cardiological Practice. Kardiologiia. 2019;59(1):93–96.

SUMMARY

In this article we present brief overview of the subject of amyloidosis and involvement of the cardiovascular system, the criteria for diagnosis, principles of treatment, and the clinical case of cardiac amyloidosis.

Амилоидоз, амилоидная дистрофия – группа заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений, характеризующихся внеклеточным отложением нерастворимых сложных белково-полисахаридных комплексов. Ранее считалось, что амилоидоз – редкое заболевание, в последнее время амилоидоз сердца признан более распространенным явлением [1]. В норме неверно свернутые белки подвергаются внутриклеточной деградации в протеасомах или внеклеточно уничтожаются макрофагами. При амилоидозе деградация не происходит, и аномальный белок начинает накапливаться во внеклеточном пространстве, где в дальнейшем он вовлекается в патологический синтез с образованием сложного гликопротеида – амилоида. Амилоидное осаждение может происходить в двух вариантах: в нескольких органах, т. е. как системный процесс (например, сердце, печень, почки, кожа, глаза, легкие, нервная система) или как локальный процесс в одном из органов.

Наиболее часто сердце вовлекается при первичном амилоидозе (AL-амилоидоз – immunoglobulin light chains derived) [2–4], более редко – при вторичном (AA), наследственном (AF) и старческом (ASC1). Отложение

амилоида может происходить в эндокард, миокард, перикард, в ткань предсердий и сосудистую сеть [5].

По данным литературы, при обследовании 50% пациентов с поражением сердца выявляются симптомы правосторонней хронической сердечной недостаточности (ХСН). При подозрении на амилоидоз следует оценить ряд лабораторных показателей: тропонин Т, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [6], протеинурию, транстиретин; провести электрофорез белков сыворотки и мочи, иммунофиксацию белков сыворотки и мочи, генетические исследования для определения специфического типа амилоидоза; прибегнуть к инструментальным методам диагностики: электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), холтеровскому мониторингированию электрокардиограммы – ЭКГ (ХМ ЭКГ), эндомиокардиальной биопсии, подслизистой биопсии прямой кишки, биопсии абдоминальной жировой ткани [7, 8], биопсии костного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [5, 9, 10].

На ЭКГ могут обнаруживаться низкий вольтаж (в 46% случаев), псевдоинфарктная картина (46%), сочетание низкого вольтаж и псевдоинфарктной картины (25%), фибрилляция или трепетание предсердий (20%), блокада

ножек пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады высоких степеней (3%). Низкий вольтаж на ЭКГ и большая масса левого желудочка (ЛЖ) при ЭхоКГ – наиболее точные предикторы инфильтративной кардиомиопатии [5]. Для первоначальной оценки подходит трансторакальная ЭхоКГ, которая позволит выявить следующие изменения: нормальная или уменьшенная полость ЛЖ; сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ, снижение систолической функции ЛЖ, которое развивается в поздние сроки; диастолическая дисфункция – рестриктивный митральный поток при доплеровской оценке; гипертрофия правого желудочка (ПЖ) [11]; дилатация ПЖ (маркер неблагоприятного прогноза), дисфункция ПЖ, характерная для амилоидоза, увеличение левого предсердия (ЛП) [12], расширение обоих предсердий в поздние сроки; утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП); утолщение створок атриовентрикулярных клапанов; небольшой выпот в полость перикарда, отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ и толщина МЖП более 1,98 см (в отсутствие артериальной гипертензии); зернистого или сверкающего вида миокарда [5].

В дальнейшем предпочтительно проведение МРТ сердечно-сосудистой системы с гадолинием. При этом характерными признаками являются субэндокардиальное накопление гадолиния, увеличение времени его вымывания – наиболее точный предиктор положительного результата биопсии на амилоидоз сердца (чувствительность 88% и специфичность 95%) [5, 13, 14].

Целями фармакотерапии являются облегчение симптомов; увеличение сердечного выброса; терапия застойной ХСН; терапия основного заболевания, приведшего к амилоидозу. В случае большого плеврального выпота выполняют торакоцентез. При назначении препаратов нужно учесть следующее: противопоказаны верапамил, дилтиазем (отрицательный инотропный эффект). По данным литературы, хороший эффект наблюдался при применении комбинации мелфалана и дексаметазона [15–18]; альтернативная терапия – циклофосфамид и талидомид, возможно применение колхицина [19, 20]. При необходимости назначают петлевые диуретики, инотропные агенты, антиаритмические препараты (амиодарон), антикоагулянты. Трансплантация сердца не является методом выбора у пациентов с ХСН в связи с высокой смертностью [5, 21].

В качестве клинического примера приводим один из случаев амилоидоза, диагностированного в условиях нашей клиники.

Пациентка Б., 1956 года рождения (61 год), поступила на плановую госпитализацию с жалобами на боли в грудной клетке, одышку в покое и после малейшей физической нагрузки.

Объективно: рост 156 см, масса тела 50 кг, индекс массы тела 20,6 кг/м². Общее состояние средней тяжести. Отеки

до колен с обеих сторон. В легких дыхание не проводится справа ниже VII ребра. Частота дыхания 18 в минуту, пульс 79 уд/мин, артериальное давление (АД) 90/50 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, печень пальпируется на 8 см ниже края реберной дуги.

В общем анализе крови изменений не выявлено, в моче обнаружен белок 0,2 г/л. Функциональные пробы печени в пределах нормы; скорость клубочковой фильтрации снижена до 46 мл/мин; повышен уровень λ -глутамил-транспептидазы 292 ед/л. Липопротеиды высокой плотности 0,61 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,4 ммоль/л. Уровень тропонина I при поступлении 0,21 пг/мл. Резко повышен уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) – в динамике 18 861 и 12 688 пг/мл.

На ЭКГ регистрировалось трепетание предсердий с проведением 2:1, частота желудочковых сокращений 89 в минуту, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, низкий вольтаж QRS, отсутствует нарастание амплитуды зубца R_{V1-V4}. Результаты ЭхоКГ приведены в табл. 1.

Заключение по ЭхоКГ: утолщение миокарда ЛЖ, максимальная толщина МЖП 1,9 см. Диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ с выраженным снижением ФВ до 25% (Simpson). Диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа. Выраженное снижение сократимости ПЖ (TAPSE 0,5 см, S' 4 см/с). Расширение ушка ЛП, вероятно, с наличием тромбов на дне ушка. Увеличение предсердий. Митральная регургитация II–III степени, трикуспидальная – III степени. Легочная гипертензия. Уплотнение и утолщение створок и хорд атриовентрикулярных клапанов. Расхождение листков перикарда в диастолу за задней стенкой ЛЖ 1,4–1,7 см.

Экстракраниальное дуплексное сканирование: атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы сонных артерий 20–30%.

На рентгенограмме органов грудной клетки выявлен двухсторонний гидроторакс. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости определялись признаки гепатомегалии, ХСН по правожелудочковому типу, асцит.

При ХМ ЭКГ регистрировались трепетание предсердий; частые, местами спаренные, политопные желудочко-

Таблица 1. Данные ЭхоКГ пациентки Б.

Показатель	Значение
Толщина заднебоковой стенки ЛЖ, см	1,3
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,4
Размер правого желудочка, см	2,5
Левое предсердие, см	4,1
Масса миокарда ЛЖ, г	222,4
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	148,3
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	70
Максимальный объем левого предсердия, мл	70
Максимальный объем правого предсердия, мл	74

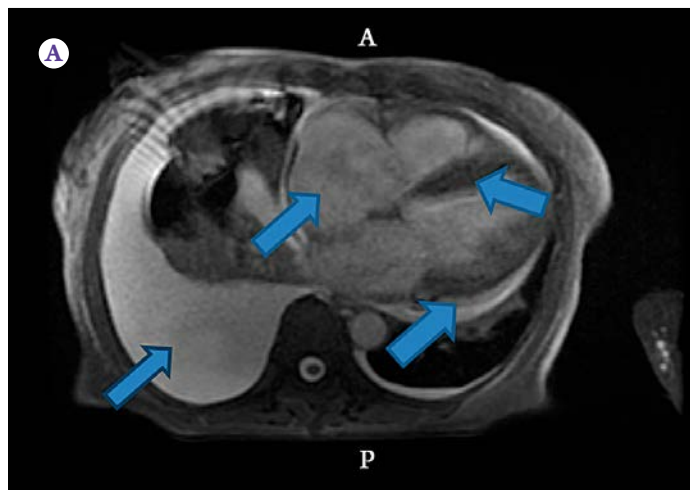


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца пациентки Б.

А – обычный режим: гидроторакс справа, увеличенные предсердия, гидроперикард, гипертрофия ЛЖ (обозначены стрелками слева направо); Б – отсроченное контрастирование, яркий миокард: неишемический генез – неравномерное диффузное контрастирование ЛЖ и ПЖ, гипертрофия ЛЖ. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

вые экстрасистолы и эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии.

Результаты МРТ представлены на рис. 1 и в табл. 2.

По данным МРТ (см. рис. 1) выявлены диффузная гипокинезия стенок ЛЖ и ПЖ с выраженным снижением их глобальной сократительной функции, гипертрофия миокарда ЛЖ. По характеру контрастирования можно предполагать амилоидную кардиопатию. Умеренно выраженный гидроперикард. Выраженный правосторонний гидроторакс.

Было решено провести ректороманоскопию, биопсию и гистологическое исследование (рис. 2).

Заключительный клинический диагноз: генерализованный амилоидоз с поражением сердца, кишечни-

Таблица 2. Данные МРТ сердца пациентки Б.

Параметр	Результат	Норма
КДО ЛЖ, мл	140	84–168
ФВ ЛЖ, %	25	58–76
Масса миокарда ЛЖ, г	190	72–144
КДР ЛЖ, см	4,6	4,6
КСР ЛЖ, см	4,1	4,1
Толщина МЖП ЛЖ, см	1,4	До 1,0
Толщина ЗСЛЖ, см	1,5	До 1,0
КДО ПЖ, мл	137	84–168
ФВ ПЖ, %	19	54–78

МРТ – магнитно-резонансная томография; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ПЖ – правый желудочек.

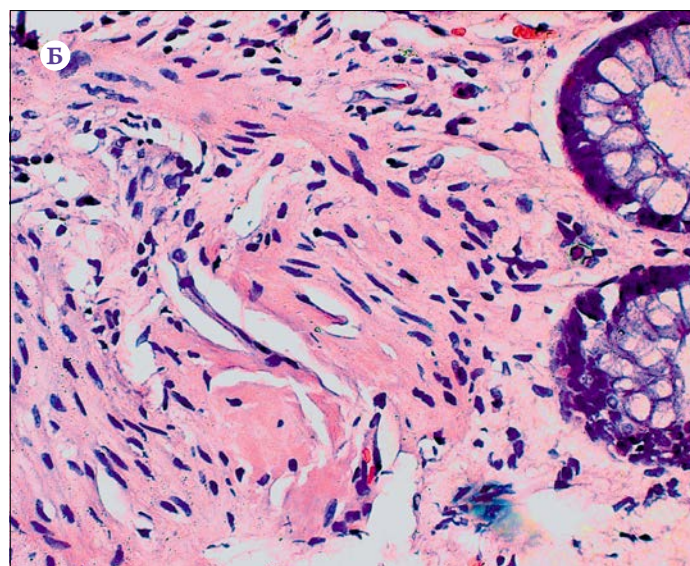
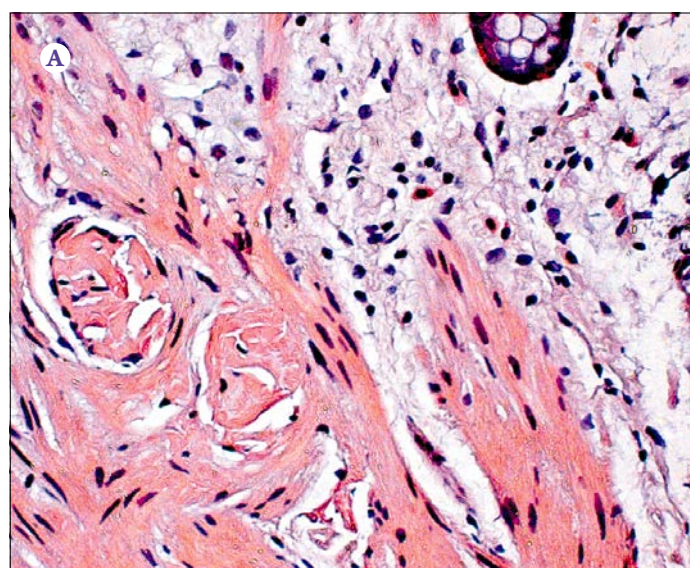


Рис. 2. Результаты гистологического исследования.

А – глобулы (отложение амилоида), окраска конго красным, увеличение $\times 400$; Б – малое количество гладких мышечных клеток – при окраске гематоксилином и эозином амилоид представлен крупными аморфными эозинофильными массами, увеличение $\times 400$.

ка. Недостаточность митрального клапана II–III степени. Недостаточность трикуспидального клапана III степени. Постоянная форма трепетания предсердий, с проведением на желудочки 2:1–3:1; частые поли-топные желудочковые экстрасистолы с эпизодом неустойчивой желудочковой тахикардии. ХСН 2Б стадии. Функциональный класс 3. Умеренная легочная гипертензия. Правосторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. Гепатоз. Гепатомегалия. Протеинурия. Хроническая болезнь почек 3А–3Б стадии. Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Information about the author:

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Galeeva Zulfiya M. - PhD.

E-mail: maktub29@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ronglih Liao, Jennifer E. Ward. Amyloid Cardiomyopathy: Disease on the Rise. *Ward Circ Res* 2017; 120:1865–1867. *CIRC RES Journal* ISSN: 0009-7330 (Print), 1524-4571 (Electronic).
2. Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A. et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30(36):4541–4549. ISSN: 0732-183X (print) 1527-7755 (web)
3. Salinaro F., Meier-Ewert H.K., Miller E.J. et al. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 2:12. DOI 10.1007/978-3-319-45237-1 4. ISBN 978-3-319-45236-4 (print) ISBN 978-3-319-45237-1 (online)
4. Schiano-Lomoriello V., Galderisi M., Mele D. et al. Longitudinal strain of left ventricular basal segments and E/e' ratio differentiate primary cardiac amyloidosis at presentation from hypertensive hypertrophy: an automated function imaging study. *Echocardiography* 2016; Sep; 33(9):1335-1343. ISSN: 0742-2822 (print); 1540-8175 (online)
5. Gyanendra K. Sharma. Cardiac Amyloidosis. Mar 21, 2017. <https://emedicine.medscape.com>.
6. Damy T., Deux J.F., Moutereau S. et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2013; 4:212-220. PMID: 23964755 DOI: 10.3109/13506129.2013.825240
7. Ikeda S., Sekijima Y., Tojo K., Koyama J. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011;18(4):211-215. PMID:23964755. DOI: 10.3109/13506129.2013.825240
8. Kuetting D.L., Homsy R., Sprinkart A.M. et al. Quantitative assessment of systolic and diastolic function in patients with LGE negative systemic amyloidosis using CMR. *Int J Cardiol* 2017 Apr 1; 232:336-341. ISSN: 0167-5273. PMID: 28153537. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.054.
9. Kwong R.Y., Heydari B., Abbasi S. et al. Characterization of cardiac amyloidosis by atrial late gadolinium enhancement using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and correlation with left atrial conduit and contractile function. *Am J Cardiol* 2015 Aug 15; 116(4):622-629. PMID: 26076990 PMID: PMC4769620 DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.021. ISSN 0002-9149 (print) 1879-1913 (web)
10. Takashio S., Izumiya Y., Jinnin M. et al. Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2012 Nov 15; 110(10):1507-1511. PMID: 22863178. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.059.
11. Bodez D., Ternacle J., Guellich A. et al. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016 Sep; 23(3): 158-167. PMID: 23964755. DOI: 10.3109/13506129.2013.825240
12. Mohty D., Pibarot P., Dumesnil J.G. et al. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 Dec; 104(12): 611-618. PMID: 22152513. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.10.004.
13. Barison A., Aquaro G.D., Pugliese N.R. et al. Measurement of myocardial amyloid deposition in systemic amyloidosis: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Intern Med* 2015 May; 277(5):605-614. PMID: 25346163 DOI: 10.1111/joim.12324
14. Cytawa W., Teodorczyk J., Lass P. Nuclear imaging of amyloidosis. *Pol J Radiol* 2014 Jul 24; 79:222-227. PMID: 25071873. PMID: PMC4111651. DOI: 10.12659/PJR.890147.
15. Sanchorawala 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 Oct; 28(7):637-642. PMID: 11704785 DOI: 10.1038/sj.bmt.1703200
16. Palladini G., Perfetti V., Obici L. et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004 Apr 15. 103(8):2936-2938. PMID: 15070667. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2788
17. Palladini G., Sachchithanatham S., Milani P. et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015 Jul 30; 126(5):612-615. PMID: 25987656. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620302
18. Sher T., Gertz M.A. Recent advances in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Future Cardiol* 2014 Jan; 10(1):131-146. PMID: 24344669. DOI: 10.2217/fca.13.85.
19. Sperry B.W., Ikram A., Hachamovitch R. et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016 Jun 28; 67(25):2941-2948. PMID: 27339491. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.593
20. Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007 Jan 15; 109(2):457-464. PMID: 16990593. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035352
21. Grogan M., Gertz M., McCurdy A. et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *World J Transplant* 2016 Jun 24. 6(2):380-388. PMID: 27358783 PMID: PMC4919742. DOI: 10.5500/wjt.v6.i2.380

Поступила 16.01.18 (Received 16.01.18)