

УДК 616.12-003.821
ББК Р410.12+Р415.202.7

И.В. ОПАЛИНСКАЯ, Г.В. ДАНИЛОВА, Н.Ю. ИСАЕВА, Е.С. ПЕТРОВА,
Е.И. БУСАЛАЕВА, Н.П. ВАСИЛЬЕВА, А.В. СЕРГЕЕВ

ПЕРВИЧНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ключевые слова: амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, бортезомиб.

Первичный амилоидоз – заболевание со сложным и до конца не изученным патогенезом, которое характеризуется широким спектром клинических проявлений. Легко-почечный амилоидоз является наиболее распространенной формой системного амилоидоза. При этом сердце – это доминирующий орган-мишень при системном амилоидозе. Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) чаще всего проявляется диастолической сердечной недостаточностью, возникающей в результате рестриктивной кардиомиопатии. Терапия амилоидной кардиомиопатии включает в себя оптимальное лечение сердечной недостаточности и химиотерапию. Для уменьшения симптомов сердечной недостаточности основным средством являются диуретики, поскольку другие патогенетические средства не могут быть применены из-за гипотонии и возможного снижения сердечного выброса. С внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств, таких как ингибитор протеасом бортезомиб, прогноз для пациентов улучшился. Однако амилоидоз остается трудным в диагностике и лечении заболеванием. Описывается клинический случай пациента с системным амилоидозом.

Описывается клинический случай пациента с системным амилоидозом.

Отложение в тканях особого вещества (амилоида) является характерным признаком целой группы заболеваний, именуемых амилоидозами.

Амилоид – фибриллярный белок, состоящий из F и P компонентов. Амилоидобласты (плазмоциты, фибробласты) продуцируют так называемый F-компонент фибрилл, составляющих основу амилоида. Она плотно связывается с гликопротеидами плазмы (P-компонент), хондроитинсульфатом, фибрином, иммунными комплексами. В результате агрегируется амилоид.

Современная классификация амилоидоза основана на различиях амилоидогенных белков-предшественников. Каждая отдельная форма имеет уникальное строение белка амилоидных фибрилл, который откладывается во внеклеточных пространствах тканей и органов, обуславливая клиническую картину заболевания. В настоящее время известно 36 белков человека, которые формируют амилоид и, соответственно, выделяют 36 видов амилоидоза [14]. В название типа амилоидоза входит аббревиатура, обозначающая белок-предшественник: AL (L – легкие цепи иммуноглобулинов), ATTR (TTR – транстиретин), AA (A – SAA, serum amyloid A – белок) и т.д. Этот принцип положен в основу современной классификации, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2016) [4]. Однако Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра, которая базируется на клиническом принципе, не учитывает особенности патогенеза различных форм амилоидоза [4]. Поэтому часть случаев амилоидоза не попадают в статистический учет и создается неправильное впечатление, что амилоидоз встречается значительно реже, чем это есть на самом деле. Ряд авторов предлагает отказаться от нозологического принципа статистического учета случаев амилоидоза в пользу патогенетической классификации ВОЗ [3].

Патогенез амилоидоза сложен и до конца не изучен. При AL-амилоидозе образуется патологический клон плазматических или В-клеток в костном мозге, которые теряют способность к апоптозу. Они вырабатывают аномальные

амилогенные иммуноглобулины (легкие цепи Ig λ -, κ -тип A). Нарушение деградации моноклоновых легких цепей способствует образованию фрагментов, которые способны агрегировать в амилоидные фибриллы. Их синтез осуществляется в макрофагах, плазматических и миеломных клетках [4, 7–9].

В отличие от первичного при вторичном AL-амилоидозе, который ассоциирован с В-гемобластомами (множественная миелома и др.), плазмоклеточная дискразия имеет признаки опухолевого роста. Локальные формы AL-амилоидоза (бронхов, трахеи, мочевого пузыря и др.) могут формироваться из внекостномозговых плазмоцитов [4, 9].

Клиническая картина. Системные симптомы амилоидоза весьма разнообразны. Имеются определенные отличия клинических проявлений AA- и AL-амилоидоза. В представленной ниже таблице авторы предприняли попытку суммировать данные литературы и отметить наиболее существенные проявления часто встречающихся типов системного амилоидоза.

Сравнительная характеристика AA- и AL-амилоидоза

Признак	AA-амилоидоз	AL-амилоидоз
Преимущественная локализация	- почки, - печень, - селезенка, - желудочно-кишечный тракт	- сердце, - желудочно-кишечный тракт, - почки
Вовлечение почек	- протеинурия (большая), - нефротический синдром, - хроническая почечная недостаточность (!) – часто	- протеинурия (меньшая), - нефротический синдром, - хроническая почечная недостаточность – реже
Поражение сердца	нехарактерно	характерно: застойная сердечная недостаточность, нарушение ритма
Печень	- гепатомегалия – 50% - желтуха	- гепатомегалия – 80%, - желтуха
Селезенка	спленомегалия – 30%	спленомегалия – 5%
Кишечник	- диарея – 20%, - эрозии, - кровотечения	- диарея – 5%, - эрозии, - кровотечения
Нервная система	симметричная сенсорная полинейропатия – 3%	- симметричная сенсорная полинейропатия – 17%, - синдром карпального канала(!) – 20%
Поражение кожи	нехарактерно	часто (амилоидные папулы, узлы, бляшки)
Надпочечники	ортостатическая гипотония – редко	ортостатическая гипотония – чаще!
Верхние дыхательные пути	- охриплость голоса, - поражение легких – 14%	- охриплость голоса, поражение легких – 50%
Поражение мышц	нехарактерно	- псевдогипертрофия - макроглоссия – 20%
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	высокая	высокая
Дефицит X-фактора свертывания крови	нехарактерно	параорбитальные гемorragии (!) – лицо енота
Белок Бенс-Джонса в моче	нехарактерно	определяются в 72%
Возраст	более молодой (40 лет)	более старший (60 лет)
Артериальное давление (АД)	повышается при прогрессировании поражения почек	повышение нехарактерно, в том числе и при прогрессировании поражения почек
Поражение щитовидной железы	нехарактерно	встречается часто

Поражение сердца присутствует у большинства пациентов с AL-амилоидозом. При этом амилоидная инфильтрация нарушает сократительную функцию и электрическую проводимость миокарда, влияет на коронарный кровоток [1, 2, 6, 8].

Амилоидная кардиопатия проявляется диастолической сердечной недостаточностью, возникающей в результате рестриктивной кардиомиопatii. Выявляются признаки недостаточности кровообращения как по малому, так и по большому кругу кровообращения: повышенное яремное давление, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. На ощущение дискомфорта в грудной клетке, который обусловлен застойной сердечной недостаточностью и ишемией миокарда, жалуются до 25% пациентов [1, 2, 4–10]. У большинства больных сохраняется синусовый ритм, однако в 5–27% случаев возможно развитие фибрилляции предсердий.

Достаточно часто отмечаются головокружения, приступы учащенного сердцебиения, синкопальные состояния, артериальная гипотония, в том числе ортостатическая. Эти симптомы связаны как с потерей сосудами способности поддерживать нормальное артериальное давление в ортостазе, так и с периферической амилоидной нейропатией. На поздних стадиях заболевания наблюдается потеря массы как проявление сердечной кахексии и нарушение функции желудочно-кишечного тракта (68%) [4–10].

ВОЗ предложена классификация амилоидоза сердца по стадиям. При I стадии нет симптомов или признаков амилоидоза при биопсии или неинвазивном обследовании. Во II стадии имеет место бессимптомное вовлечение сердца, подтвержденное с помощью биопсии или неинвазивного тестирования (например, толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) более 1,2 см при отсутствии предшествующей артериальной гипертензии, порок сердца или низкий вольтаж зубцов электрокардиограммы (ЭКГ) без видимой причины), III стадия характеризуется компенсированным симптомным поражением сердца, IV стадия – признаками декомпенсированной кардиомиопatii.

Следует отметить и другие симптомы генерализации процесса: у 10% пациентов отмечаются макроглоссия, периорбитальная кожная пурпура («глаза енота») вследствие хрупкости сосудов. Наряду с более серьезными кровотечениями эти симптомы диагностируются примерно у трети пациентов с AL-амилоидозом [8]. Однако отсутствие строго специфичных симптомов затрудняет своевременную диагностику.

Диагностика амилоидоза базируется на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных.

При системном амилоидозе информативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя). Биопсия пораженного органа является наиболее достоверной [1, 4, 7]. Эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование. Для диагностики ATTR-амилоидоза необходимо генетическое исследование на наличие мутации гена транстиретина [4].

Для амилоидного поражения сердца характерно повышение содержания сердечных тропонинов, натрийуретического пептида В-типа (BNP) в сыворотке крови.

На ЭКГ регистрируются низкий вольтаж комплексов QRS в грудных (≤ 10 мВ во всех отведениях) или стандартных отведениях (≤ 5 мВ во всех отведениях), «симулирующие инфаркт» патологические отведения зубцы Q (вследствие электрически нейтральных отложений амилоида, имитирующих рубцовые изменения), различные нарушения ритма и проводимости.

При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявляются диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу, утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12 мм, концентрическое симметричное утолщение стенок обоих желудочков без признаков дилатации, утолщение стенок значительно увеличенных в размерах обоих предсердий и межпредсердной перегородки, уплотнение клапанов, а также зернистая инфильтрация миокарда; периодически отмечается небольшой перикардиальный и плевральный выпот.

Магнитно-резонансная томография основывается на способности амилоида связывать и задерживать вводимый внутривенно гадолиний, что при исследовании проявляется усилением сигнала с трансмуральным или субэндокардиальным контрастированием [4].

Для оценки распределения амилоида *in vivo* применяют сцинтиграфию с меченым J^{123} сывороточным Р-компонентом.

Исследование моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи позволяет обнаружить повышение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (к-СЛЦ 1,5 мг/л и λ -СЛЦ 3 мг/л).

При световой микроскопии и окраске конго красным идентифицирует аморфные розовые отложения, расположенные в межклеточном пространстве, которые при поляризованной микроскопии проявляют яблочно-зеленое двойное лучепреломление [4, 5, 7, 9].

При подозрении на амилоидную кардиомиопатию по данным неинвазивных методов рекомендуется проводить эндомикардиальную биопсию с последующим гистохимическим анализом. Однако проведение этого исследования обычно не требуется при наличии типичных эхокардиографических изменений у пациентов с амилоидозом, установленным при биопсии другого органа [4].

Лечение. Терапия амилоидной кардиопатии состоит из оптимального лечения сердечной недостаточности и химиотерапии, направленной на устранение дискразии амилоидогенных плазматических клеток [4].

Для уменьшения симптомов сердечной недостаточности основным средством являются диуретики, поскольку другие патогенетические средства (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, бета-блокаторы, сердечные гликозиды) не могут быть применены из-за гипотонии и возможного снижения сердечного выброса, что приведет к усугублению симптомов [4, 5, 7].

Амилоидная инфильтрация предсердий в ряде случаев является субстратом для развития наджелудочковых аритмий, частота которых выше при других заболеваниях сердца. Попытки проведения катетерной аблации могут быть затруднены из-за многоочаговой природы и высокой частоты рецидивов.

Антикоагулянты следует назначать при любой предсердной аритмии, и их обычно можно безопасно применять пациентам с AL-амилоидозом [13]. Следует использовать антикоагулянты и при синусовом ритме, если на ЭхоКГ имеются признаки дисфункции левого предсердия, поскольку у этих пациентов повышен риск тромбоэмболических осложнений. Основными показаниями к антикоагулянтной поддержке являются тромбоз нижней полой вены и пристеночные тромбы правого предсердия [11].

При наличии желудочковых тахиаритмий, сопровождающихся высоким риском внезапной сердечной смерти, показана установка искусственного кардиовертера-дефибриллятора, а при синдроме слабости синусового узла и атрио-вентрикулярной блокаде – имплантация искусственного водителя ритма [2].

Химиотерапия, нацеленная на элиминацию дискразии плазматических клеток, довольно сильно претерпела изменения за последнее десятилетие, значительно улучшив показатели ответа и увеличив выживаемость. Первые попытки лечения AL-амилоидоза с помощью перорального мелфалана в сочетании с преднизолоном показали умеренное улучшение выживаемости среди пациентов без поражения сердца, но не продемонстрировали положительного эффекта при сердечном амилоидозе [11, 12]. По мере достижения ремиссии в некоторых случаях применяют высокодозовую химиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. При строгом подборе пациентов эффект достигается в 60% [4, 7]. Однако при клинических симптомах амилоидоза сердца, ортостатической гипотензии, диарее, желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе, возрасте старше 70 лет с амилоидным поражением двух и более систем организма проведение высокодозовой химиотерапии не рекомендуется [2, 4].

Использование ингибиторов протеосом, в частности бортезомиба, позволило значительно улучшить прогноз пациентов с AL-амилоидозом. Бортезомиб относительно хорошо переносится даже при наличии амилоидной кардиомиопатии (хотя не исключена кардиотоксичность препарата). Применяется обычно в сочетании с дексаметазоном или с низкими дозами циклофосфамида [4, 11]. Например, пациентам без сердечного поражения обычно назначают 40 мг препарата еженедельно. При амилоидной кардиомиопатии стартовая доза составляет 10 мг в неделю, чтобы не провоцировать усугубление сердечной недостаточности. В последующем дозировка постепенно наращивается до максимально переносимой. После достижения гематологической ремиссии проводят противорецидивное лечение в течение не менее 12 месяцев [8]. В большинстве случаев успешная химиотерапия (определяемая как нормализация отношения свободных легких цепей) приводит к уменьшению симптомов сердечной недостаточности, и таким пациентам редко требуется трансплантация сердца.

Трансплантация сердца при AL-амилоидозе также является одним из методов лечения, но результат зависит от чрезвычайно тщательного отбора пациентов. Как правило, это пациенты с тяжелой стадией сердечного амилоидоза и/или те, для кого системная химиотерапия слишком токсична, чтобы ее можно было переносить из-за болезни сердца [4].

В дополнение к химиотерапии были предложены или проходят клинические испытания несколько новых дополнительных методов лечения. Доказательства *in vitro* позволяют предположить, что доксициклин может предотвращать образование фибрилл из легких цепей и разрушать уже сформированные фибриллы. В настоящее время проводятся испытания доксициклина в сочетании со стандартной химиотерапией [11].

Представляем описание клинического случая.

Клинический случай. Пациент М., 55 лет. В 2017 г. обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, усиливающиеся к вечеру, выраженную слабость.

В анамнезе эпизоды повышения АД до 150/90 мм рт. ст. в течение последних 4-5 лет.

На ЭКГ выявлена низкая амплитуд зубца R в большинстве отведений, комплекс QS в отведениях V2-3, что было расценено как рубцовые изменения передней стенки неизвестной давности. Пациент осмотрен кардиологом и взят под динамическое наблюдение.

С весны 2018 г. состояние ухудшилось: усилились одышка и слабость, стал отмечать увеличение живота в размере. Высказано предположение о нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности в результате перенесенного инфаркта миокарда передней стенки ЛЖ. Однако по результатам коронароангиографии документировано невыраженное поражение коронарных артерий без признаков стеноза, что не согласовывалось с предположением о перенесенном инфаркте миокарда. По ЭхоКГ – диффузная гипокинезия миокарда, диффузное снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса ЛЖ – 48%) и правосторонний гидроторакс. При суточном мониторинге ЭКГ – зафиксирован пароксизм желудочковой тахикардии и желудочковая экстрасистолия.

Клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных обследований расценены лечащим врачом как проявления миокардитического кардиосклероза.

Осложнения: пароксизмальная желудочковая тахикардия, ХСН III, ФК IV, кардиальный фиброз печени, анасарка, двусторонний гидроторакс, асцит.

Тромбоз нижней полой вены, пристеночные тромбы правого предсердия,

Сопутствующий: первичный гипотиреоз.

Проводилась терапия сердечной недостаточности в соответствии с клиническими рекомендациями без особого положительного эффекта.

При проведении фиброколоноскопии с биопсией был обнаружен амилоид, диагноз пересмотрен.

В соответствии положениями действующих клинических рекомендаций пациентам с морфологически подтвержденным амилоидозом дальнейшая верификация AL-амилоидоза предполагает проведение иммунохимического исследования [4].

В ходе дообследования в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) гематологии г. Москва, Национальном центре клинической морфологической диагностики г. Санкт-Петербург пересмотрены гистологические препараты, проведено исследование костного мозга (гистологическое, цитологическое, иммунологическое), иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Обнаружена секреция свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) ламбда 147 мг/л без выхода парапротеина в мочу. В трепанобиоптате периваскулярно расположенные плазматические клетки, но на светоптическом уровне в строме и стенках сосудов отложения белковых масс не найдено. В миелограмме количество плазматических клеток – 0,8%. При иммунофенотипировании костного мозга выявлен клон клеток с абберантным иммунофенотипом, свидетельствующий о состоявшейся моноклональной патологии плазмацитарного роста. Клиническая и наследственная тромбофилия. Носительство маркеров тромбофилии; F2(T165M) het, F7 het. F13het.Pal-Ihet.MTHFR het. MTRR het. Гипогомоцистеинемия.

При неинформативности иммунохимического исследования крови и суточной мочи рекомендуется проводить цитогенетическое исследование и иммунофенотипирование плазмочитов [4]. В данном случае необходимости в данном виде диагностики не потребовалось.

Даны рекомендации по лечению.

Таким образом, имеющиеся у пациента признаки поражения сердца, нарастающая сердечная недостаточность являлись проявлением системного AL-амилоидоза.

В течение последующего года состояние пациента прогрессивно ухудшалось: одышка стала беспокоить и в покое, усиливалась при минимальных нагрузках, нарастал и приобрел рефрактерный к лечению характер отечный синдром с гидроперикардом, продолжалось дальнейшее снижение сократительной способности миокарда

(фракция выброса ЛЖ 33%), что следует расценивать как прогрессирующее амилоидоз сердца [4].

При объективном осмотре общее состояние тяжелое, кожные покровы сухие, астеничного телосложения, пониженного питания. Отеки до нижней трети бедра. Приглушение перкуторного звука в нижних отделах с обеих сторон, тут же – ослабленное дыхание, частота дыхания 20 в минуту. Набухание шейных вен в положении лежа. Границы относительной сердечной тупости расширены до левой срединноключичной линии. Тоны глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений 98 ударов в минуту, АД – 85/50 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень выступает из-под реберной дуги на 1 см.

На фоне активной диуретической терапии (фуросемид, спиронолактон, ацетазоламид) удавалось достичь лишь кратковременного улучшения. Отмечалось быстрое накопление жидкости в плевральных полостях, что диктовало необходимость каждые 2-3 дня проводить плевральные пункции с эвакуацией 800-1500 мл серозной или серозно-геморрагической жидкости.

По ЭхоКГ прослеживалась отрицательная динамика: глобальное нарушение сократимости миокарда, диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ, увеличение полостей левого и правого предсердий. Гипертрофия миокарда левого и правого желудочков. Нарушение диастолической функции левого желудочка 2-го типа. Легочная гипертензия 1-й степени. Следы жидкости в полости перикарда.

Для выработки дальнейшей тактики лечения проводилась консультация с научно-клиническим отделением химиотерапии гематологических заболеваний НМИЦ гематологии, с нефрологом ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» г. Москвы. Была рекомендована одна из схем химиотерапии: бортезомиб 1,0–1,3 мг/м² поверхности тела в сутки подкожно (в 1, 4, 8, 11-й дни), дексаметазон 40 мг в сутки внутрь – 2 цикла по 21 день, с перерывом между последним днем приема и началом следующего цикла – 9 дней. Затем еще 2 аналогичных цикла бортезомиба 1,0-1,3 мг/м² поверхности тела подкожно, дексаметазон 40 мг в сутки внутрь с 1-го по 4-й день.

Однако при проведении данной терапии нарастала декомпенсация сердечной недостаточности и лечение было пересмотрено: бортезомиб 1,0 мг/м² + дексаметазон 20 мг в сутки. Но и данная схема не была осуществлена в полном объеме из-за быстрого нарастания симптомов сердечной недостаточности.

В ходе последующих консультаций с учетом тяжести сердечной недостаточности рекомендовано проведение специфической терапии в минимальных дозах с еженедельным титрованием доз препаратов: введение бортезомиба не чаще 1 раза в неделю, снизить дозу дексаметазона до 10 мг 1 раз в неделю, не рекомендовано использование флудрокортизона. Но и на данной терапии сохранялся рефрактерный отечный синдром.

Возобновление применения бортезомиба в дозе до 1,1 мг/м² с последующим увеличением до 1,3 мг/м² привело к тромбоцитопении 68–57×10⁹/л, появились признаки раздражения красного ростка крови – нормобласты: 50:100, 25:100.

Несмотря на проводимую терапию, состояние прогрессивно ухудшалось, и пациент скончался.

При патологоанатомическом исследовании выявлено увеличенные массы сердца до 523 г., каплевидной конфигурации, утолщение стенок левого и правого желудочков до 2,3 см и 0,6 см, соответственно. На разрезе миокард имеет «сальный блеск», малокровен. При гистологическом исследовании миокарда выявились дистрофические изменения кардиомиоцитов, выраженная их гипертрофия, диффузное отложение амилоида в миокарде при окраске конго красным (рис. 1).

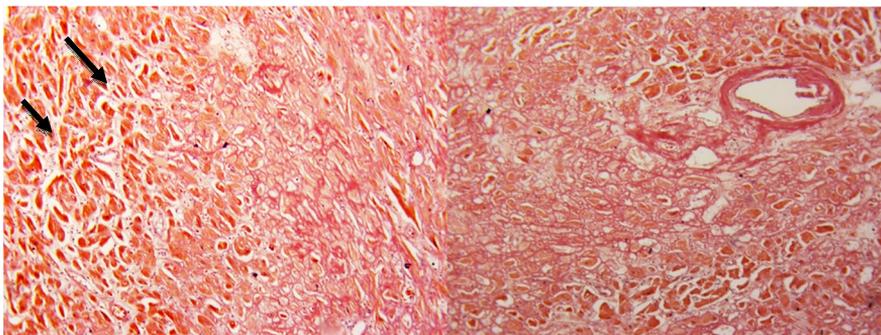


Рис. 1. Амилоидоз сердца. Дистрофические изменения кардиомиоцитов (указано стрелкой). Отложение амилоида в миокарде и в стенке сосуда кирпично-красного цвета. Окраска конго красным. Ув.×100

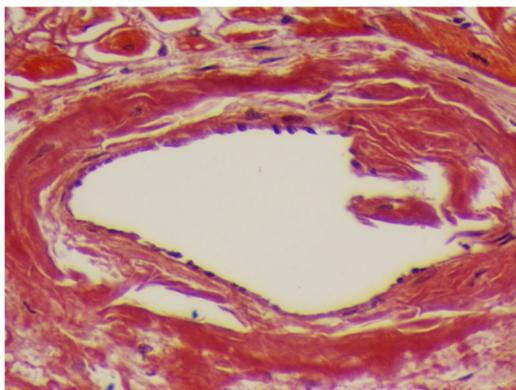


Рис. 2. Амилоидоз сердца. Отложение амилоида в стенке сосуда, кирпично-красного цвета. Окраска конго красным. Ув.×400.

Печень: увеличена, размеры 20×14×11×10×4 см, поверхности мелкобугристая, на разрезе полнокровная, имеет мускатный рисунок. По гистологической картине атрофия печеночных балок, умеренный склероз портальных трактов, диффузное амилоидное перерождение паренхимы печени (окраска конго красным) (рис. 3).

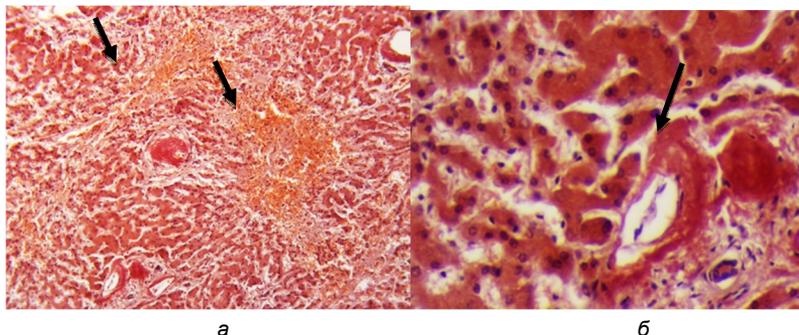


Рис. 3. Амилоидоз печени. Отложение амилоида в стенках сосудов, по ходу синусоидных капилляров кирпично-красного цвета. Гепатоциты атрофичны. Окраска конго красный. Ув.×100 (а) и Ув.×400 (б)

Селезёнка на разрезе малокровная, с коричневато-розовым оттенком и с «сальным блеском». На фоне полного амилоидного замещения отмечается единично сохранные лимфатические фолликулы с истощением мантийной зоны и разрежением центра раздражения. Положительная окраска на амилоид (конго красным) (рис. 4).

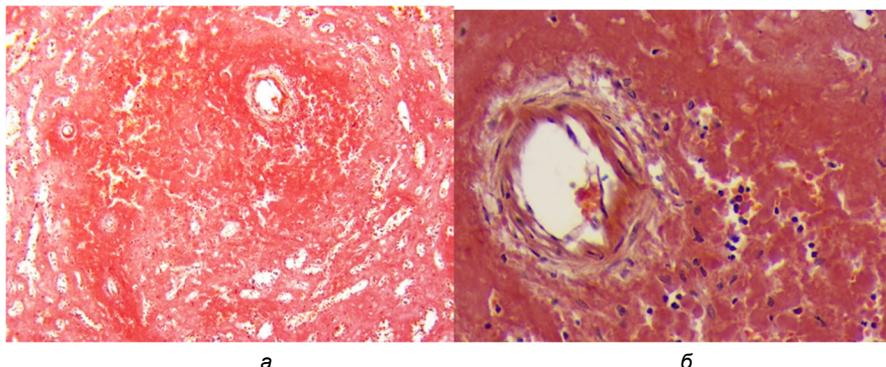


Рис. 4. Амилоидоз селезенки. Сальная селезенка. Диффузное отложение амилоида в белой и красной пульпе селезенки, в толще сосуда кирпично-красного цвета. Окраска конго красным. Ув.×100 (а) и Ув.×400 (б)

Стенки тонкой и толстой кишки на всем протяжении несколько утолщены, белесовато-розового цвета, слизистая оболочка с участками кровоизлияний. Гистологическая картина – отмечается отложение амилоида также в стенке сосудов кирпично-красного цвета. Положительная реакция при окраске конго красным (рис. 5).

В брюшной полости жидкость в объеме 8600 мл желтоватой прозрачной жидкости, в плевральной полости справа 800 мл. Прозрачная желтоватая жидкость, слева 600 мл прозрачная желтоватая жидкость, анасарка.

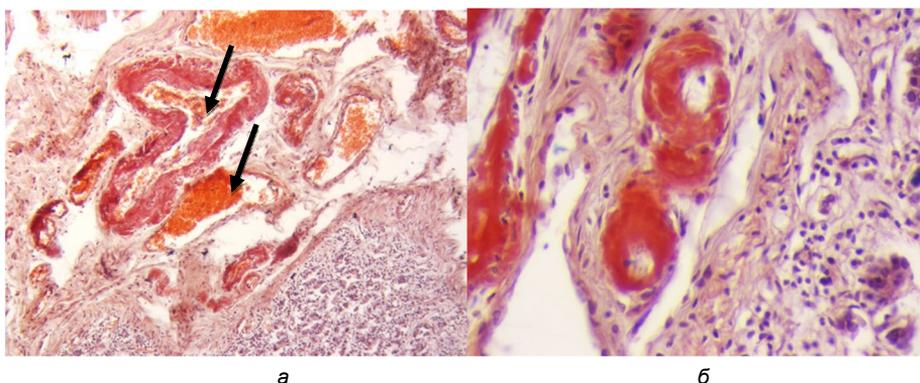


Рис. 5. Амилоидоз кишечника. Отложение амилоида кирпично-красного цвета (указаны стрелками) в стенке и по ходу сосудов. Окраска конго красным. Ув.×100 (а) и Ув.×400 (б)

В просвете почечных артерий жидкая кровь. Паранефральная клетчатка выражена хорошо. Правая и левая почки бобовидной формы, размерами по 13х5х4 см. Фиброзная капсула снимается легко, обнажая мелкобугристую поверхность. На разрезах анатомическое строение почек нарушено, слои едва различимы. Коровый и мозговой слои

малокровны, с коричневато-розовым оттенком и с «сальным блеском». Чашечно-лоханочная система не расширена, без изменений. Гистологическая картина: полнокровие сосудов микроциркуляции коркового и мозгового слоя. Выявились дистрофические изменения эпителия канальцев, а также склероз стенок артерий (рис. 6). В строме коркового вещества очаговые умеренные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Окраска на амилоид резко положительная (рис. 6).

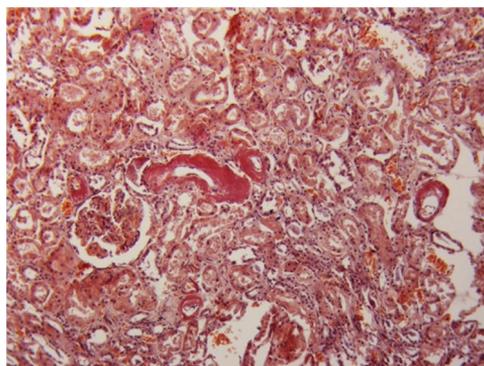


Рис. 6. Амилоидоз почек. Диффузное отложение амилоида в стенке и по ходу сосуда. Дистрофические изменения эпителия канальцев, склероз стенок артерий. Окраска конго красным. Ув. $\times 100$.

Таким образом, у пациента имелся генерализованный AL-амилоидоз, который дебютировал клиническими симптомами поражения сердца.

Своевременная диагностика амилоидоза остается проблемой в реальной клинической практике, что подтверждает описываемый случай. Заподозрить амилоидоз можно по совокупности клинических и инструментальных признаков, необходимо подтвердить гистологическим исследованием. Сложности подбора терапии утяжеляют прогноз.

Литература

1. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 142, № 2. С. 68–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>.
2. Демко И.В., Пелиновская Л.И., Мосина В.А. Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. и др. Случай первичного амилоидоза с поражением сердца и перикарда в практике кардиолога // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 142, № 2. С. 103–105.
3. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65. № 2. С. 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108.
4. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза [Электронный ресурс] // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29. № 1. С. 13–24. URL: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza>.
5. Мясникова Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В. и др. Амилоидоз сердца: Современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2014. Т. 6, № 4. С. 72–82.
6. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckletracking эхокардиографии в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 2. С. 248–255.
7. Нонка Т.Г., Репин А.Н. Возможности диагностики и лечения амилоидоза сердца // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, № 4. С. 66–73.

8. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П., Моисеев С.В. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом // Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28, № 2. С. 49–59.

9. Смирнова Е.А., Абдурахманова Э.К., Филоненко С.П. Системный ал-амилоидоз: трудности диагноза (обзор литературы и собственные данные) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24, № 3. С. 141–153.

10. Эздеков И.З. «Удар» в сердце AL-амилоидоза. Клиническое наблюдение // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: сб. материалов VII Всерос. конф. Самара, 2018. С. 157. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36471863&selid=36594709>.

11. Jimenez-Zepeda V.H., Duggan P., Neri P. Bortezomib-containing regimens for the treatment of newly diagnosed and relapsed amyloid light chain amyloidosis: a single-center experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, no. 16, pp. 79–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101985>.

12. Palladini G., Sachchithanantham S., Milani P. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood, 2015, no. 126, pp. 612–615. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987656>.

13. Rodney H.F., Kevin M.A., Ronglih L., Sharmila D. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. Journal of the American College of Cardiology, 2016, no. 12, pp. 6–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634125>.

14. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermarck P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid., 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.

ОПАЛИНСКАЯ ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (opalinskaya_irina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-269X>).

ДАНИЛОВА ГАЛИНА ВАЛЕРЬЕВНА – ординатор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (galiamyasnikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4124-1241>).

ИСАЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – ординатор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalya231096@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-9517>).

ПЕТРОВА ЕКАТЕРИНА СТАНИСЛАВОВНА – ординатор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

БУСАЛАЕВА ЕЛЕНА ИСААКОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (busa-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>).

ВАСИЛЬЕВА НИНА ПРОКОПЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ninajur@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-9436>).

СЕРГЕЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИСЛАВОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет; заместитель начальника по медицинским вопросам, врач-патологоанатом, Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, Чебоксары (sergeevav@rbsme.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8230-8927>).

Irina V. OPALINSKAYA, Galina V. DANILOVA, Natalya Yu. ISAEVA, Ekaterina S. PETROVA, Elena I. BUSALAEVA, Nina P. VASILYEVA, Alexander V. SERGEEV.

PRIMARY AMYLOIDOSIS INVOLVING THE HEART: CLINICAL OBSERVATION

Key words: cardiac amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, heart failure, Bortezomib.

Primary amyloidosis is a disease with a complex and not fully understood pathogenesis, which is characterized by a wide range of clinical manifestations. Light chain amyloidosis is

the most common form of systemic amyloidosis. At this, the heart is the dominant target organ in systemic amyloidosis. Cardiac amyloidosis (amyloid cardiomyopathy) is most often manifested by diastolic heart failure resulting from restrictive cardiomyopathy. Therapy of amyloid cardiomyopathy includes optimal treatment of heart failure and chemotherapy. To reduce the symptoms of heart failure, diuretics are the main means, since other pathogenetic agents cannot be used due to hypotension and a possible decrease in cardiac output. With the introduction of new medicinal products into clinical practice, such as the proteasome inhibitor Bortezomib, the prognosis for patients has improved. However, amyloidosis remains a difficult disease to diagnose and treat.

A clinical case of a patient with systemic amyloidosis is described.

References

1. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P. i dr. *Klinicheskie maski amiloidoza s po-razheniem serdtsa: osobennosti diagnostiki na sovremennom etape* [Clinical masks of amyloidosis with cardiac involvement: diagnostic features at the modern stage]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2017, vol. 142, no. 2, pp. 68–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>.
2. Demko I.V., Pelinovskaya L.I., Mosina V.A. Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Solov'eva I.A., Ryazanov A. E. *Sluchai pervichnogo amiloidoza s porazheniem serdtsa i perikarda v praktike kardiologa* [A case of primary amyloidosis with heart and pericardial involvement in the practice of a cardiologist]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2017, vol. 142, no. 2, pp. 103–105.
3. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. *Epidemiologiya amiloidoza (preobladanie etiologicheskogo myshleniya)* [Epidemiology of amyloidosis (prevalance of etiological thinking)]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2021. vol. 65, no. 2, pp. 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108.
4. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. i dr. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnogo amiloidoza* [Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Systemic Amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 2020, vol. 29, no. 1, pp. 13–24.
5. Myasnikova R.P., Andreenko E.Yu., Kushunina D.V. i dr. *Amiloidoz serdtsa: Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya (klinicheskoe nablyudenie)* [Amyloidosis of the heart: Modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation)]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 72–82.
6. Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. *Covremennyye vozmozhnosti speckle tracking ekhokardiografii v klinicheskoi praktike* [Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 248–255.
7. Nonka T.G. *Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya amiloidoza serdtsa* [Possibilities of diagnosis and treatment of amyloidosis of the heart]. *Klinicheskaya meditsina*, 2015, vol. 93, no. 4, pp. 66–73.
8. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S., Tao P.P., Moiseev S.V. *Osobennosti evolyutsii i prognosticheskoe znachenie porazheniya serdtsa u bolnykh sistemnym AL-amiloidozom* [Features of evolution and prognostic significance of heart damage in patients with systemic AL-amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 2019, vol. 28, no. 2, pp. 49–59.
9. Smirnova E.A., Abdurakhmanova E.K., Filonenko S.P. *Sistemnyi al-amiloidoz: trudnosti diagnoza* [Systemic al-amyloidosis: difficulties of diagnosis]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*, 2016, vol. 24, no. 3, pp. 141–153.
10. Ezdekov I.Z. *Udar v serdtshe AL – amiloidoza. Klinicheskoe nablyudenie* [A blow to the heart of AL – amyloidosis. clinical observation]. *Protivorechiya sovremennoi kardiologii: spornyye i nereshennyye voprosy: sb.materialov VII Vseros. konf.* [Proc. of 7th Rus. Sci. Conf. «Contradictions of modern cardiology: controversial and unresolved issues»]. Samara, 2018, p. 157.
11. Jimenez-Zepeda V.H., Duggan P., Neri P. Bortezomib-containing regimens for the treatment of newly diagnosed and relapsed amyloid light chain amyloidosis: a single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, vol. 16, pp. 79–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101985>.
12. Palladini G., Sachchithanatham S., Milani P. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*, 2015, no. 126, pp. 612–615. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987656>.
13. Rodney H.F., Kevin M.A., Ronglih L., Sharmila D. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, no. 12, pp. 6–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2763412>.
14. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.

IRINA V. OPALINSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (opalinskaya_irina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5760-269X>).

GALINA V. DANILOVA – Resident of Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (galiamyasnikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4124-1241>).

NATALYA Yu. ISAEVA – Resident of Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalya231096@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-9517>).

EKATERINA S. PETROVA – Resident of Department of Faculty and Hospital the Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

ELENA I. BUSALAEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal and Family Medicine, The Institute of Postgraduate Medical Education; Associate Professor of Faculty and Hospital Therapy Department, Chuvash State University (busa-elena@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>).

NINA P. VASILYEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ninajur@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-9436>).

ALEXANDER V. SERGEEV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University; Deputy Chief of Medical Affairs, Pathologist, Republican Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of Chuvashia, Russia, Cheboksary (sergeevav@rbsme.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8230-8927>).

Формат цитирования: *Опалинская И.В., Данилова Г.В., Исаева Н.Ю., Петрова Е.С., Бусалаева Е.И., Васильева Н.П., Сергеев А.В.* Первичный амилоидоз с поражением сердца: клиническое наблюдение [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2021. – № 4. – С. 60–72. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/4/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-60-72.