

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-003.821

**СИСТЕМНЫЙ AL-АМИЛОИДОЗ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

Е.А. Смирнова^{1,2}, Э.К. Абдурахманова², С.П. Филоненко²

ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»,
ул. Стройкова, 96, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (1)
Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, ул. Высоковольтная, 9,
390026, г. Рязань, Российская Федерация (2)

В статье представлены современные данные о клинике, диагностике, дифференциальной диагностике, лечении и прогнозе при AL-амилоидозе.

В результате соматических мутаций при AL-амилоидозе формируется аномальный клон плазматических клеток костного мозга, которые вырабатывают амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов, откладывающиеся в виде нерастворимых амилоидных фибрилл в тканях органов-мишеней. Клиническая картина AL-амилоидоза многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов. Одним из самых тяжелых проявлений является поражение сердца. Диагностика AL-амилоидоза основывается на определении моноклонального парапротеина, определяемого с помощью иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови и мочи, а также – количественном определении иммуноглобулинов свободных легких цепей в сыворотке крови. Решающую роль в постановке окончательного диагноза играют данные биопсии с последующим гистологическим исследованием. Целью терапии является подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов.

В статье приводится описание клинического случая системного AL-амилоидоза, ассоциированного с множественной миеломой.

Ключевые слова: системный AL-амилоидоз, множественная миелома, рестриктивная кардиомиопатия, ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

**SYSTEMIC AL-AMYLOIDOSIS: PROBLEMS OF DIAGNOSIS
(LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE)**

E.A. Smirnova^{1,2}, E.K. Abdurakhmanova², S.P. Filonenko²

Ryazan regional cardiology hospital, Stroikova str., 96,
390026, Ryazan, Russian Federation (1)
Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,
Vysocovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation (2)

The article presents modern data about the clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis of AL amyloidosis.

As a result of somatic mutations, an abnormal clone of bone marrow plasma cells is formed in AL-amyloidosis. They produce amyloidogenic light chains of immunoglobulins, which are deposited in the form of insoluble amyloid fibrils in tissues of target organs. The clinical picture of AL-amyloidosis is diverse and determined by a primary involvement of various organs into the pathological process. One of the most severe manifestations is heart involvement. Diagnosis of amyloidosis is based on AL-detection of monoclonal paraprotein by means of immunoelectrophoresis of serum and urine proteins, and also quantifying free light chains of immunoglobulins in the serum. The results of biopsy with histological examination play the decisive role in the formulation of a definitive diagnosis. The goal of the treatment is to inhibit the proliferation of a plasma cells clone in order to reduce the production of immunoglobulin light chains.

The clinical case of systemic amyloidosis associated with multiple myeloma is described.

Keywords: *systemic AL-amyloidosis, multiple myeloma, restrictive cardiomyopathy, chronic heart failure with preserved ejection fraction.*

Амилоидоз – термин, объединяющий группу заболеваний, общим признаком которых является внеклеточное отложение в органах и тканях особого белка β -фибриллярной структуры. Термин «амилоид» в значении «растительный крахмал» впервые использовал в 1838 г. немецкий ботаник М. Шлейден для описания восковидного крахмала в растениях. В 1844 г. австрийский патолог К. Рокитанский описал массивную инфильтрацию внутренних органов амилоидом, назвав эту патологию «сальной болезнью». Р. Вирхов в 1853 г. ввел понятие «амилоид» в медицинскую терминологию, обратив внимание на то, что вещество, которое откладывается в органах при «сальной болезни», подобно крахмалу, под действием йода и серной кислоты окрашивается в синий цвет [1, 2]. Впоследствии была установлена белковая природа отложений, однако термин «амилоид» сохранился до настоящего времени.

Особенности клинической картины амилоидоза, подходы к терапии и прогноз зависят от типа белка-предшественника. В настоящее время выявлено более 30 различных протеинов, которые могут быть предшественниками амилоида [1, 3]. С клинических позиций выделяют локальные и системные формы амилоидоза. Наиболее распространенными на терри-

тории России системными формами амилоидоза являются первичный AL-амилоидоз, вторичный AA-амилоидоз, наследственный ATTR-амилоидоз и $A\beta 2M$ (диализный) амилоидоз. AL-амилоидоз (AL-A) – наиболее тяжелая форма системного амилоидоза, заболеваемость которым составляет 5,1-12,8 случаев на 1 млн населения в год, однако по данным аутопсий этот показатель может быть выше [4]. AL-A чаще встречается у мужчин, преимущественно во второй половине жизни с медианой возраста 60 лет [5]. Различают первичный (идиопатический) AL-A и амилоидоз, ассоциированный с различными видами моноклональных дискразий плазматических клеток, включая множественную миелому (ММ), болезнь Вальденстрема и другие моноклональные гаммапатии. AL-A развивается у 10-15% пациентов с ММ [6].

Первый случай амилоидоза, ассоциированного с ММ, описан Вебером в 1867 году. В 1971 г. G. Glenner и соавт. обнаружили, что белок – предшественник системного AL-A у больных первичным амилоидозом, ассоциированным с ММ, образован легкими цепями иммуноглобулинов [7]. В результате соматических мутаций при AL-A формируется аномальный клон плазматических клеток костного мозга, которые вырабатывают амилоидо-

генные легкие цепи иммуноглобулинов (чаще λ -, реже κ -типов), откладывающиеся в виде нерастворимых амилоидных фибрилл в тканях органов-мишеней [1, 8]. Наиболее часто поражаются сердце (60-90%), почки (74%), печень (27%), периферическая (22%) и вегетативная нервная система (18%) [9].

Клиническая картина AL-А многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов. Одним из самых тяжелых проявлений является поражение сердца, которое на ранних стадиях протекает бессимптомно, проявляясь лишь утолщением стенки левого желудочка (ЛЖ) на эхокардиограмме (ЭхоКГ) [10, 11]. Утолщение стенок сердца сопровождается ухудшением расслабления и податливости миокарда («резинный миокард»), что приводит к повышению давления наполнения и развитию рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН), нарушениями ритма и проводимости [3, 8]. Рестриктивный тип нарушения гемодинамики является важным предиктором сердечно-сосудистой смертности и определяет тяжесть состояния, приводя к декомпенсации ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [12]. Преобладают проявления правожелудочковой СН (отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, повышение давления в яремных венах). Прогрессирующая одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам отмечаются более чем у 50% пациентов, рефрактерная к лечению застойная СН становится причиной смерти у 32,7% больных [13]. Около 25% пациентов жалуются на боли в области сердца, возникающие в результате ишемии миокарда, вызванной отложением амилоида в стенках мелких коронарных артерий с развитием микроциркуляторной стенокардии (синдром Х) и отсутствием изменений на ангиограмме [3].

Появление синкопальных состояний обусловлено сочетанием ортостатической

гипотензии в результате периферической амилоидной невропатии с рестрикцией ЛЖ – снижением способности миокарда адекватно увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке. Их появление при амилоидной кардиопатии – прогностически неблагоприятный признак, абсолютное большинство таких пациентов умирают внезапно в течение 1 года от начала симптоматики ввиду появления бради- и тахикардий, приводящих к внезапной сердечной смерти [14].

На ЭКГ для амилоидоза сердца характерно диффузное снижение вольтажа (в стандартных отведениях $<0,5$ мВ, в грудных отведениях $<1,0$ мВ), обусловленное высокой электропроводностью амилоида. Могут выявляться «псевдоинфарктные» изменения (патологический зубец Q, чаще в грудных отведениях (V_1 - V_3), реже в нижних отведениях – II, III, avF), что связано с наличием фиброза и разобщением проводящих волокон миокарда отложениями амилоида. При поражении амилоидом проводящей системы сердца выявляются неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (20%), полная блокада правой (4-19%) или левой (2-7%) ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокадой I степени (18-33%). Могут выявляться фибрилляция предсердий (5-27%), желудочковые нарушения ритма, увеличение интервала QT [11, 15].

ЭхоКГ выявляет концентрическое утолщение стенок желудочков, уменьшение объема полостей сердца, непропорционально большой размер предсердий в сравнении с размером желудочков, диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ, возможен выпот в полости перикарда. По данным J.E. Rahman и соавт., 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% [16]. Характерный ультразвуковой признак амилоидоза сердца – повышение эхогенности миокарда, впервые описанный A. Siqueira-Filho и соавт.,

обусловлен вакуолизацией кардиомиоцитов, не является специфичным, несмотря на относительно высокую чувствительность в диагностике амилоида [17, 18].

При доплер-ЭхоКГ на ранних стадиях развития болезни выявляется 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ с нарушением релаксации. При прогрессировании заболевания стенка сердца становится более жесткой, давление в левом предсердии возрастает, что приводит к псевдонормализации отношения E/A, а при дальнейшем увеличении жесткости сердечной стенки и росте конечного диастолического давления происходит значительное снижение позднего диастолического потока и выявляется рестриктивный тип диастолической дисфункции [17].

Эффективным методом диагностики амилоидоза сердца служит магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, которая регистрирует субэндокардиальное накопление гадолиния, имеющего высокую чувствительность и специфичность для AL-A [19]. При невозможности поставить точный диагноз на основании менее инвазивных методов проводится эндомиокардиальная биопсия, чувствительность которой при условии взятия четырех биоптатов достигает 100% [3].

На поздних стадиях AL-A наблюдается потеря массы тела в результате сердечной кахексии и нарушения функции желудочно-кишечного тракта в виде моторной диареи вследствие амилоидного поражения нервных сплетений кишечника (25%), реже истинного синдрома нарушенного всасывания (4-5%). В основе синдрома сердечной кахексии при тяжелой СН лежит системное действие цитокинов [20].

Амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии, лейкоцитурии и артериальной гипертензии, даже при развитии хронической болезни почек, а также большие размеры почек, которые сохраняются при прогресси-

ровании почечной недостаточности [21].

Амилоидоз печени сопровождается гепатомегалией и повышением активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Печень плотная, безболезненная, с ровным краем, нередко гигантская. Возможно поражение селезенки, сопровождающееся спленомегалией и гиперспленизмом.

Поражение нервной системы представлено симптомами периферической нейропатии и вегетативной дисфункции. Ранними симптомами нейропатии являются парестезии или мучительные дизестезии. Дисфункция вегетативной нервной системы проявляется ортостатической артериальной гипотензией, иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, эректильной дисфункцией у мужчин. У 20% больных AL-A выявляют синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающимся в связках запястья. Возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием.

Диспептические расстройства вызваны поражением желудка и тонкого кишечника. Накопление амилоида в мышечной ткани может сопровождаться мышечной слабостью и/или появлением болей, симулируя полимиозит.

Следует отметить симптомы генерализации процесса, патогномоничные для AL-A. Самый частый из них – макроглоссия отмечается у 20% пациентов. Он вызван накоплением амилоида в мышцах языка и приводит к нарушениям речи, жевания, глотания. Встречается данный симптом исключительно при AL-A и является ведущим дифференциально-диагностическим признаком. Периорбитальная кожная пурпура и экхимозы – симптом "глаза енота" возникает вследствие разрушения амилоидом мелких сосудов. Пурпура и экхимозы могут наблюдаться и в других областях. Их особенностью при амилоидозе является рецидивирование в одних и тех же местах [22].

Поражение сосудов может проявляться кровотечениями различной локализации (желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь и т.п.). В развитии кровотечений играют роль нарушения свертывающей системы, в первую очередь дефицит X-фактора, развивающийся в результате его связывания с амилоидом.

Диагностика AL-A основывается на определении моноклонального парапротеина, представленного легкими цепями с преобладанием λ - или κ -типа, определяемого с помощью иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови и мочи. Важным достижением в диагностике AL-A является тест для количественного определения иммуноглобулинов свободных легких цепей в сыворотке крови – Freelite-test (free-light-chain – FLC), с помощью которого определяют аномальные циркулирующие амилоидогенные фибриллы белка-предшественника с высокой чувствительностью (85–98%). Нормальные концентрации в сыворотке крови свободных легких цепей не превышают 21,5 мг/л для κ -изотипа и 26,5 мг/л для λ -изотипа, а нормальное соотношение κ/λ равно 0,26–1,65 [23]. Снижение индекса κ/λ менее 0,3 позволяет предполагать наличие популяции плазматических клеток, продуцирующих моноклональную λ -цепь, что достаточно характерно для AL-A. Напротив, при MM чаще встречается секреция κ -изотипа легких цепей [24].

При подозрении на AL-A обязательным является проведение пункции костного мозга, даже при идентификации моноклональных иммуноглобулинов легких цепей в сыворотке крови или моче. Она позволяет подтвердить дискразию плазматических клеток и дифференцировать первичный и ассоциированный с MM, либо с другими, менее распространенными, заболеваниями (макроглобулинемия Вальденстрема, В-клеточная лимфома) варианты AL-A. Выявление плазматизации костного мозга (более 30%) с полным основанием позволяет думать об AL-A в рамках MM. При первичном AL-A плазматические

клетки в миелограмме составляют в среднем 5%, иногда их количество достигает 10% и даже более, но никогда не обнаруживается характерное для миеломы пазушное рассасывание кости, уровень моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и моче остается низким [25].

Решающую роль в постановке окончательного диагноза AL-A играют данные биопсии с последующим гистологическим исследованием. Наименее инвазивной является аспирация подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, дающая 80-90% положительных результатов. Биопсия одного из пораженных органов – почек, печени, сердца, дает почти 100% положительных результатов. Для обнаружения амилоида в гистологических препаратах материал окрашивается конго-красным (розовое окрашивание) с последующим изучением в поляризованном свете с целью выявления специфического для амилоида эффекта двойного лучепреломления (яблочно-зеленое свечение). Наиболее точным методом типирования амилоида является иммуногистохимический анализ с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида. Однако в настоящее время в нашей стране данный метод малодоступен. Поэтому для диагностики используется окраска с помощью растворов щелочного гуанидина или перманганата калия, что позволяет косвенно определить тип фибриллярных отложений [21]. Для контроля за динамикой тканевых отложений амилоида в процессе лечения полезен метод сцинтиграфии с меченым сывороточным P-компонентом [9].

Системный AL-A характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Средняя продолжительность жизни больных при AL-амилоидозе составляет 13 месяцев без лечения, может увеличиваться до 17 месяцев при постоянной терапии специфическими препаратами. Самая низкая продолжительность жизни отмечена при наличии симптомов СН (6 мес.) и ортостатической артериальной гипотонии (8 мес.).

Только у 5% больных выживаемость достигает 10 лет [26]. Предикторами неблагоприятного прогноза при амилоидозе сердца помимо тяжести СН и рестриктивных нарушений диастолической функции ЛЖ считают утолщение и увеличение массы ЛЖ со снижением ФВ, высокие уровни маркеров повреждения кардиомиоцитов – тропонинов Т и I, N-концевого пробелка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Важным прогностическим фактором является тяжесть внесердечных проявлений системного амилоидоза (ортостатической гипотонии, осложнений нефротического синдрома и моторной диареи, почечной недостаточности и др.) [13]. Наиболее частыми причинами смерти больных с AL-А бывают СН и нарушения ритма сердца (48%), уремия (15%), сепсис и инфекции (8%) [21].

Целью терапии при AL-А является подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов, что достигается при помощи различных схем химиотерапии, в том числе высокодозных режимов с поддержкой аутологичными стволовыми клетками костного мозга [27]. Особый интерес представляет использование в лечении AL-А бортезомиба (велкейд), являющегося специфическим ингибитором 26S-протеасомы, которая играет важную роль в образовании из легких цепей иммуноглобулинов протофибрилл, способных к образованию β-складчатых структур. Основное преимущество бортезомиба связано с возможностью достижения быстрой гематологической ремиссии [24].

Симптоматическая терапия амилоидоза сердца представляет существенные трудности. Назначение больших доз салуретиков лимитировано ортостатической гипотензией и нефротическим синдромом. Сердечные гликозиды и недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов противопоказаны из-за возможности аккумуляции амилоидом токсической дозы с развитием парадоксальных реакций. Применение ингибиторов АПФ и блокаторов

рецепторов ангиотензина II ограничено сопутствующим поражением почек и риском резкого снижения АД. Возможности применения бета-блокаторов ограничены в связи с развитием ортостатической гипотонии. У некоторых больных из-за высокого риска тахикардий показано установление искусственных кардиовертеров-дефибрилляторов [17, 27]. Трансплантация сердца не эффективна в результате развития амилоидоза в трансплантате и прогрессирования заболевания [5].

Таким образом, AL-А – редкое заболевание, представляющее серьезную диагностическую проблему. Повышенная настороженность клиницистов и знание классических проявлений, включающих низкую амплитуду комплекса QRS при ЭКГ, ригидный миокард при ЭхоКГ, могут помочь в его диагностике. Поскольку возможности терапии амилоидоза ограничены, лучшему ответу на лечение и увеличению выживаемости больных способствует его ранняя диагностика. Осведомленность врачей и понимание механизмов амилоидоза крайне важны как для врачей общей практики, так и для кардиологов.

Приводим собственное клиническое наблюдение, отражающее особенности течения и трудности диагностики AL-А, ассоциированного с ММ. Больная Б., 50 лет поступила в ГБУ РО ОККД 10 октября 2014 г. с жалобами на давящие боли за грудиной, сильную одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца, общую слабость, отеки голеней, стоп. До января 2014 г. считала себя здоровой, никогда не обследовалась. С конца января впервые стала ощущать одышку при физической нагрузке, слабость, учащенное сердцебиение, боли за грудиной сжимающего характера при ходьбе, отечность лица и нижних конечностей. Обратилась к терапевту по месту жительства, выявлена анемия (Hb 68 г/л), получала препараты железа. В августе 2014 г. лечилась в гинекологическом отделении ГБУ РО ОКБ с диагнозом: Кровотечение в предменопаузальном периоде. Диффузно-узловая фор-

ма аденомиоза. Миома матки. Постгеморрагическая анемия I ст. Киста левой почки. Затем в пульмонологическом отделении ГБУ РО ОКБ в связи с очаговой пневмонией в средней доле правого легкого. После выписки сохранялась выраженная слабость, потливость, одышка при незначительной физической нагрузке, боли за грудиной сжимающего характера, в связи с чем направлена в ГБУ РО ОККД. При поступлении общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, геморрагические высыпания на коже век. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений 109 уд/мин. Артериальное давление 90/60 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеки стоп и голеней. Физиологические отправления не нарушены.

В общем анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 102 г/л. Биохимический анализ крови выявил повышение уровня креатинина (110 мкмоль/л), мочевины (401 мкмоль/л), кальция до 12,3 мг/дл, снижение общего белка (57,8 г/л), альбумина (34 г/л). Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ составила 51 мл/мин/1,73м². Общий анализ мочи без патологии.

При ЭКГ наблюдался синусовый ритм, отклонение ЭОС влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). При ЭхоКГ: дилатация предсердий, гипертрофия ЛЖ, небольшая ЛГ, нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу, умеренное количество жидкости в полости перикарда. КТ органов грудной клетки: справа в заднем синусе 300 мл свободной жидкости, свободная жидкость в полости перикарда. ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 59-140 уд/мин, редкая одиночная и парная наджелудочковая экстрасистолия, пробежка

наджелудочковой тахикардии (НЖТ), резко выраженные изменения в миокарде, блокада передней ветви ЛНПГ. Проводился дифференциальный диагноз между возможными причинами развития декомпенсации ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В дифференциально-диагностический ряд были включены такие заболевания, как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), ИБС, поражение сердца при системных заболеваниях соединительной ткани, болезнях накопления (системном амилоидозе), гипотиреозе [28-30]. Для исключения системных заболеваний соединительной ткани, как причины кардиопатии, определялись аутоантитела класса IgG к высокоочищенным ядерным антигенам (ANA Profile 3 IgG): nRNP/Sm, Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNF, dsDNS, Nukleosomen, Histon, Rib P -protein, AMA-M2 – отрицательные. Ревматоидный фактор 5,8 МЕ/мл. Маркеры гепатитов В, С, ВИЧ отрицательные. Был исключен гипотиреоз, т.к. нарушений функции щитовидной железы не выявлено (ТТГ 3,48 мкМЕ/мл, Т4 св. 12,5 пмоль/л). Велоэргометрическая проба: толерантность к физической нагрузке 75 Вт – 450 кг*м/мин, изменения в миокарде. Коронароангиография выявила стеноз правой коронарной артерии в верхнем сегменте до 50%. Для исключения миеломной болезни проведена рентгенография костей черепа – патологии не выявлено. В связи с подозрением на амилоидоз сердца пациентка направлена в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ для уточнения диагноза. При проведении магнитно-резонансного исследования сердца с контрастированием, выявлена симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (МЖП до 21 мм, боковой стенки до 14 мм), снижение сократимости миокарда ЛЖ. При внутривенном контрастировании – диффузное поражение миокарда ЛЖ, по характеру накопления контрастного препарата наиболее вероятен амилоидоз сердца; гидроперикард. При биопсии

миокарда – выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, наличие кардиомиоцитов с большими уродливыми гиперхромными ядрами, в отдельных кардиомиоцитах – мелкокапельное ожирение. При окраске по Массону – выраженный очаговый и диффузный склероз интерстиция, в зонах склероза – скопление фибробластов. В участках склероза – единичные элементы лимфоидного типа. В строме миокарда, по периферии и в стенках сосудов обнаружены отложения амилоида. При иммуногистохимической реакции в биоптате миокарда выявлена картина хронического миокардита с начальными явлениями амилоидоза. При иммунохимии белков сыворотки крови обращает внимание высокий уровень β 2-микроглобулина – 6,64 мкг/мл (норма <2,4 мг/л), высокие уровни λ -легких цепей – 1383 мг/л (норма 5,7-26,3 мг/л) и гипогаммаглобулинемия с уровнями Ig G – 81 МЕ/мл, Ig A – 30 МЕ/мл, Ig M – 30 МЕ/мл, в моче определялось следовое количество белка Бенс-Джонса.

В декабре 2014 г. пациентка обследовалась в одной из клиник Израиля, выявлены гиперкальциемия 12,3 мг/дл (норма до 10,2), низкий уровень железа, повышенный уровень креатинина 1,6 мг/л (норма до 1,2), тропонина – 0,15 нг/мл (норма 0,0). Проведены ЭхоКГ (рестриктивная кардиомиопатия, ФВ ЛЖ 50%, концентрическая гипертрофия ЛЖ, выраженный перикардальный выпот, правосторонний плевральный выпот), МРТ сердца (гипертрофия МЖП, диффузное позднее накопление гадолиния в стенках ЛЖ, выраженный перикардальный выпот с частичным сдавлением ПП, что соответствует диагнозу амилоидоз сердца). При повторном анализе результатов биопсии миокарда был исключен миокардит. Биопсия костного мозга: в миелограмме 10% плазматических клеток, некоторые многоядерные, в трепанобиоптате 20% плазматических клеток, положительных при окраске на ламбда легкие цепи, окраска конго красным положительная, положительное окрашивание конго красным

на амилоид в стенках сосудов. Больная консультирована в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, установлен клинический диагноз: Множественная миелома Бенс-Джонса (плазматизация 20%, анемия, бетта-2 микроглобулин – 6,64 мг/л), 3Б стадия, ISS-3 стадия, осложненная системным AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца (рестриктивная кардиопатия, ФВ 50%), костного мозга, почек (незначительная альбуминурия), нервной системы (ортостатическая гипотензия малой выраженности), сосудов (периорбитальные геморрагии). Синдром стенокардии 3 ФК. Редкая наджелудочковая экстрасистолия, пробежки НЖТ. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, преходящая блокада правой ножки пучка Гиса. ХСН 2 Б ст., 3 ФК, умеренная ЛГ. Левосторонний гидроторакс, гидроперикард. Рекомендовано применение быстродействующих схем на основе бортезомиба. С 19.01.2015 по 30.01.2015 больная находилась на стационарном лечении в гематологическом отделении ГБУ РО ОКБ. Был проведен первый курс специфической терапии VD (велкейд, дексометазон). Отмечено повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, тропонинов. За год проведено 6 повторных курсов химиотерапии с удовлетворительной переносимостью. Пациентка принимает бисопролол, ивабрадин, спиронолактон, торасемид, тромбопол. Сохраняется одышка при незначительной физической нагрузке, утомляемость, кашель со скудной мокротой.

Подозрение на амилоидоз в данном клиническом случае возникло в связи с наличием патогномичного для AL-А внешнего симптома («фиксированные» петехии и экхимозы, рецидивирующие в одних и тех же местах вокруг глаз) в сочетании с характерными эхокардиографическими признаками. МРТ сердца с контрастированием позволило отдифференцировать амилоидное поражение от других кардиомиопатий. Биопсия миокарда с по-

следующим иммуногистохимическим исследованием биоптата, определением свободных легких цепей сыворотки крови и мочи обеспечила в данном случае достоверную верификацию диагноза AL-A, а трепанобиопсия костного мозга с подсчетом плазматических клеток и окраской пунктата на амилоид позволили дифференцировать первичный и ассоциированный с миеломой варианты AL-амилоидоза. Выявленная плазмоклеточная инфильтрация костного мозга (20%), моноклональная секреция λ -цепей и белка VJ дали основание диагностировать множественную миелому и рассматривать амилоидоз как ее осложнение.

Назначенное патогенетическое лечение MM (велкейд и дексаметазон), замедляет прогрессирование заболевания, однако мало влияет на регресс симптоматики, т.к. отложение амилоида в тканях – малообратимый процесс. В генезе поражения почек преобладают изменения в канальцах в рамках MM, что позволяет надеяться на возможность нормализации креатинина в случае эффективного лечения MM. Вследствие поражения амилоидозом миокарда и костного мозга от включения в тактику терапии аутологичной трансплантации костного мозга решено воздержаться.

Данный клинический случай иллюстрирует сложности диагностики AL-A в клинической практике. Постановка диаг-

ноза требует не только знания клиники и понимания патогенеза, но и наличия определенных диагностических возможностей. Клиницист может заподозрить AL-A при обнаружении сочетания одного из характерных внешних симптомов (макроглоссия, «глаза енота», «фиксированные» петехии и экхимозы) с поражением сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии, прогрессирующей, плохо поддающейся лечению сердечной недостаточности, поражением почек с нефротическим синдромом с сохраненными или увеличенными размерами, прогрессирующей ортостатической гипотонией, стойкой диареей с развитием симптома мальабсорбции, необъяснимой гепато- или гепатоспленомегалией. При подозрении на амилоидоз сердца в дифференциально-диагностический поиск причин развития декомпенсации ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в сочетании с концентрической гипертрофией стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ, рестриктивным типом трансмитрального диастолического потока, необходимо включать гипертрофическую кардиомиопатию, ИБС, поражение сердца при системных заболеваниях соединительной ткани, гипотиреозе. Только своевременное и качественное обследование (морфологическое, иммунологическое и иммунохимическое) позволяет поставить диагноз в максимально ранние сроки.

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Довидченко Н.В., Леонова Е.И., Галзитская О.В. Механизмы образования амилоидных фибрилл // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 203-230.
2. Kyle R. A. Amyloidosis: a convoluted story // British Journal of Haematology. 2001. Vol. 114. P. 529-538.
3. Сторожаков Г.И. Поражение сердца при амилоидозе // Журнал сердечная недостаточность. 2008. Т. 9, №5. С. 250-256.
4. Skinner M., Sancharawala V., Seldin D.C., Dember L.M, Falk R.H, Berk J.L. et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study // Annals of Internal Medicine. 2004. Vol. 140, №2. P. 85-93.
5. Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Кисина А.А., Смирнов А.В., Цандер А., Афанасьев Б.В. Современные методы лечения AL амилоидоза: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2013. Т. 6, № 3. С. 303-311.

6. Kurusu A., Yamada T., Yamaji K., Nishitani M., Tashiro K., Maeda K. et al. A case of primary immunoglobulin light chain amyloidosis with a delayed appearance of Bence Jones protein in urine // *Nephrology*. 2004. Vol. 9, №3. P. 122-125.
7. Glenner G.G., Terry W., Harada M., Iserksy C., Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis // *Science*. 1971. Vol. 172, № 3988. P. 1150-1151.
8. Sanchorawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: diagnosis and treatment // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. Vol. 1. P. 1331-1341.
9. Лутай М.И., Голикова И.П., Цыж А.В., Бугаенко В.В. Амилоидоз сердца: определение, диагностика, лечение. Клинический случай // *Украинский кардиологический журнал*. 2013. №1. С. 124-138.
10. Ухолкина Г.Б., Кучин Г.А., Бычкова О.П., Чихирев О.А. Амилоидоз сердца в клинической практике // *Журнал сердечная недостаточность*. 2016. Т. 17, №1 (94). С. 57-68.
11. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз // *Фарматека*. 2012. №9. С. 10-12.
12. Смирнова Е.А. Предикторы неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011. № 4. С. 87-92.
13. Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Мершина Е.А. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение) // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2014. № 4. С. 72-82.
14. Chamarthi B., Dubrey S.W., Cha K., Skinner M., Falk R.H. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis // *American Journal of Cardiology*. 1997. Vol. 80, № 9. P. 1242-1245.
15. Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A., Kyle R.A., Tajik A.J., Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement // *American Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 95. P. 535-537.
16. Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R., Thompson R.E., Kuo C., Rodriguez E.R. et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis // *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Vol. 43. P. 410-415.
17. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. Амилоидоз сердца // *Клиническая фармакология и терапия*. 2011. Т. 20, №5. С.44-50.
18. Siqueira-Filho A., Cunha C., Tajik A., Seward J.B. M-mode and twodimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis // *Circulation*. 1981. Vol. 63. P. 188-196.
19. Perugini E., Rapezzi C., Piva T., Leone O., Bacchi-Reggiani L., Riva L. et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance // *Heart*. 2006. Vol. 92. P. 343-349.
20. Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013. № 3. С. 130-135.
21. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения (эффективная фармакотерапия) // *Урология и Нефрология. Спецвыпуск*. 2012. С. 6-15; 69-70.
22. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral // *Heart*. 2011. Vol. 97. P. 75-84.
23. Рамеев В., Козловская Л., Гудкова К., Когарко И., Когарко Б. Первичный

- AL-амилоидоз: новое в представлениях о патогенезе, диагностике и лечении // *Врач*. 2013. № 1. С. 58-60.
24. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю., Соркина О.М., Сатаева М.С., Калинина И.И. и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения // *Клиническая онкогематология*. 2009. Т. 2, №1. С. 47-55.
 25. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения // *Клиницист*. 2004. № 4. С. 35-41.
 26. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q. et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis // *Blood*. 1999. Vol. 93. P. 1062-1066.
 27. Нонка Т.Г., Репин А.Н. Возможности диагностики и лечения амилоидоза сердца // *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93, № 4. С. 66-72.
 28. Барсуков А., Шустов С., Шкодкин И., Воробьев С., Пронина Е. Гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз сердца: Трудности дифференциальной диагностики // *Врач*. 2005. №10. С. 42-46.
 29. Горячкина Л.Н., Калягин А.Н., Злобина Т.И., Носкова Л.М., Янышева А.В. Ревматические маски первичного амилоидоза // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2003. Т. 36, №1. С. 91-93.
 30. Seward J.B., Casacang-Verzosa G. Инfiltrативные сердечно-сосудистые заболевания: кардиомиопатии, которые трудно дифференцировать // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010. Т. 6. №5. С. 722-732.
- References**
1. Dovidchenko NV, Leonova EI, Galzitkaya OV. Mekhanizmy obrazovaniya amiloidnyh fibril [Mechanisms of amyloid fibril formation]. *Uspekhi biologicheskoy himii [Successes of biological chemistry]*. 2014; 54: 203-230. (in Russian)
 2. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *British Journal of Haematology*. 2001; 114: 529-538.
 3. Storozhakov GI. Porazhenie serdca pri amiloidoze [Cardiac involvement in amyloidosis]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' [Journal of heart failure]*. 2008; 9(5): 250-256. (in Russian)
 4. Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140 (2): 85-93.
 5. Smirnova AG, Bondarenko SN, Kisina AA, Smirnov AV, Cander A, Afanas'ev BV. Sovremennye metody lecheniya AL amiloidoza: obzor literatury i sobstvennye dannye [Modern methods of treatment of AL amyloidosis: literature review and clinical case]. *Klinicheskaya onkogematologiya [The clinical Oncohematology]*. 2013; 6(3): 303-311. (in Russian)
 6. Kurusu A, Yamada T, Yamaji K, Nishitani M, Tashiro K, Maeda K et al. A case of primary immunoglobulin light chain amyloidosis with a delayed appearance of Bence Jones protein in urine. *Nephrology*. 2004; 9(3): 122-125.
 7. Glenner GG, Terry W, Harada M, Iversky C, Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. *Science*. 1971; 172(3988): 1150-1151.
 8. Sancharawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 1:1331-1341.
 9. Lutaj MI, Golikova IP, Cyzh AV, Bugaenko VV. Amiloidoz serdca: opredelenie, diagnostika, lechenie. Klinicheskij sluchaj [Cardiac amyloidosis: definition, diagnosis, treatment. The clinical case] *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal [Ukrainian journal of cardiology]*. 2013; 1: 124-138. (in Russian)
 10. Uholkina GB, Kuchin GA, Bychkova OP, CHihirev OA. Amiloidoz serdca v klinicheskoy praktike [Cardiac amyloidosis in clinical practice]. *Zhurnal serdechnaya*

- nedostatochnost' [Journal of heart failure]. 2016; 17(1): 57-68. (in Russian)*
11. Zhdanova EA, Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV, Safarova AF. Amiloidoz serdca: klinika, lechenie, prognoz [Cardiac amyloidosis: clinical presentation, treatment, prognosis]. *Farmateka [Pharmateca]*. 2012; 9: 10-16. (in Russian)
 12. Smirnova EA. Prediktory neblagopriyatnogo prognoza pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [Predictive factors of poor prognosis in chronic heart failure]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2011; 4: 87-92.
 13. Myasnikov RP, Andreenko EYu, Kushunina DV, Maksimova OB, Beregovskaya SA, Mershina EA et al. Amiloidoz serdca: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya (klinicheskoe nablyudenie) [Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical case)]. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya hirurgiya [Clinical and experimental surgery]*. 2014; 4: 72-82. (in Russian)
 14. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk R.H. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *American Journal of Cardiology*. 1997; 80(9): 1242-1245.
 15. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsyproven cardiac involvement. *American Journal of Cardiology*. 2005; 95: 535-537.
 16. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER et al. Noninvasive diagnosis of biopsyproven cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43: 410-415.
 17. Zhdanova EA, Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV, Safarova AF. Amiloidoz serdca [Cardiac amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapeutics]*. 2011; 20(5): 44-50. (in Russian)
 18. Siqueira-Filho A, Cunha C, Tajik A. et al. M-mode and twodimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 1981; 63: 188-196.
 19. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart*. 2006; 92: 343-349.
 20. Osipova OA, Suyazova SB, Vlasenko MA, Godlevskaya OM. Rol' provospalitel'nyh citokinov v razvitii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The role of proinflammatory cytokines in the development of chronic heart failure]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2013; 3: 130-135.
 21. Rameev VV, Kozlovskaya LV. Amiloidoz: sovremennye metody diagnostiki i lecheniya (ehffektivnaya farmakoterapiya) [Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment (effective pharmacotherapy)]. *Urologiya i Nefrologiya. Specvypusk [Urology and Nephrology]*. 2012; 6-15; 69-70. (in Russian)
 22. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011; 97: 75-84.
 23. Rameev V, Kozlovskaya L, Gudkova K, Kogarko I, Kogarko B. Pervichnyj AL-amiloidoz: novoe v predstavleniyah o patogeneze, diagnostike i lechenii [AL-amyloidosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment]. *Vrach [The doctor]*. 2013; 1: 58-60. (in Russian)
 24. Ryzhko VV, Klodzinskij AA, Varlamova EYu, Sorkina OM, Sataeva MS, Kalinina II et al. Slozhnosti diagnostiki i lecheniya AL-amiloidoza: obzor literatury i sobstvennye nablyudeniya [Problems of diagnosis of AL-amyloidosis: literature review and clinical case]. *Klinicheskaya onkogematologiya [The clinical Oncohematology]*. 2009; 2(1): 47-55. (in Russian)

25. Rameyev VV, Kozlovskaya LV, Sarkisova IA. Amiloidoz: voprosy diagnostiki i lecheniya [Amyloidosis: problems of its diagnosis and treatment]. *Klinicist [The clinician]*. 2004; 4: 35-41. (in Russian)
26. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood*. 1999; 93: 1062-1066.
27. Nonka TG, Repin AN. Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya amiloidoza serdca [Possibilities for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis]. *Klinicheskaya medicina [The clinical medicine]*. 2015; 93(4): 66-72. (in Russian)
28. Barsukov A, Shustov S, Shkodkin I, Vorob'ev S, Pronina E. Gipertroficheskaya kardiomiopatiya i amiloidoz serdca: Trudnosti differencial'noj diagnostiki [Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis: problems of differential diagnosis]. *Vrach [The doctor]*. 2005; 10: 42-46. (in Russian)
29. Goryachkina LN, Kalyagin AN, Zlobina TI, Noskova LM, YAnysheva AV. Revmaticheskie maski pervichnogo amiloidoza [Rheumatic disguises of primary amyloidosis]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian medical Journal (Irkutsk)]*. 2003; 36(1): 91-93. (in Russian)
30. Seward JB, Casacang-Verzosa G. Infil'trativnye serdechno-sosudistye zabol'evniya: kardiomiopatii, kotorye trudno differencirovat' [Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2010; 6(5): 722-732. (in Russian)

Смирнова Е.А. – д.м.н., зав. отделением ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: smirnova-ea@inbox.ru

Абдурахманова Э.К. – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Филоненко С.П. – доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.