

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Коган Е. А., Паша С. П., Гагарина Н. В., Алиева И. Н., Седов А. В., Царегородцев Д. А., Куликова В. А., Шепелева Н. Е., Саркисова Н. Д.

При амилоидозе поражение сердца характерно главным образом для AL-типа, при котором белком-предшественником являются легкие цепи иммуноглобулинов, и транстиретинового (TTR) типа, мутантного или дикого (старческого системного). Наиболее типичной клинической формой считается рестриктивная кардиомиопатия (РКМП).

Цель. Рассмотреть возможности диагностики на современном этапе, которые расширились за счет внедрения новых методов.

Материал и методы. 5 пациентам 40-79 лет с различными морфо-функциональными вариантами поражения сердца и типичными изменениями на ЭКГ (низкий вольтаж QRS, комплексы QS, недостаточное нарастание зубцов R, отсутствие признаков гипертрофии левого желудочка, ЛЖ) с целью верификации предполагаемого амилоидоза сердца выполнены ЭхоКГ, иммуногистохимическое исследование крови и мочи на легкие цепи иммуноглобулинов, биопсия подкожного жира и слизистой десны/кишки, МСКТ сердца (n=3), МРТ (n=1), сцинтиграфия с ⁹⁹Tc-пирофосфатом с оценкой через 1 час после введения индикатора (n=1), эндомикардиальная биопсия (n=2), определение титра антикардиальных антител (n=2), ДНК-диагностика (n=1).

Результаты. Диагноз амилоидоза сердца во всех случаях подтвержден. Его морфо-функциональными вариантами были РКМП с гипертрофией ЛЖ, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без признаков рестрикции, но с прогрессирующим падением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), выраженная гипертрофия с рестрикцией и низкой ФВ, минимальная гипертрофия без рестрикции и систолической дисфункции. Диагностированы AL-тип (n=2, в одном случае с миопатией, которая имитировала картину "дерматомиозита"), мутантный TTR (n=1, новая мутация Thr40Asn) и дикий TTR (n=2) типы. Ведущими клиническими проявлениями стали бивентрикулярная сердечная недостаточность и предсердные нарушения ритма: устойчивая мерцательная аритмия у 3 больных (одному из них до верификации амилоидоза выполнены РЧ-модификация операции "лабиринт", истмус-блок без стойкого эффекта) и частая наджелудочковая экстрасистолия еще у одной. Больному с мутантным ATTR имплантирован ИКД с последующей заменой на CRT-D, получен прирост ФВ с 24% до 31% (пациент наблюдается 8 лет). В качестве морфологического эквивалента тяжелой систолической дисфункции у него может рассматриваться отложение амилоида в миокардиальных артериях. МСКТ выявила типичное субэндокардиальное отсроченное накопление у 2 из 3 больных, в одном случае одновременно отмечено диффузное накопление ⁹⁹Tc-пирофосфата в миокарде. Антитела к ядрам кардиомиоцитов (специфический АНФ) выявлены у больной с AL-типом и ДКМП, что не позволяло исключить миокардит.

Заключение. Амилоидоз сердца может проявляться любым структурно-функциональным вариантом кардиомиопатии, включая ДКМП. Наиболее специфична диффузная гипертрофия с рестрикцией и снижением ФВ, но без дилатации ЛЖ. Раннее падение сократимости, симптомы ишемии и дилатация ЛЖ могут быть следствием амилоидного поражения мелких артерий. При наличии любых системных проявлений в сочетании с "ГКМП", "РКМП" и "ДКМП" должен исключаться амилоидоз. Сцинтиграфия миокарда

с ⁹⁹Tc-пирофосфатом может использоваться для постановки диагноза ATTR, МСКТ сердца — в диагностике любого типа амилоидоза. Амилоидоз сердца может сопровождаться значимым повышением титра специфического АНФ (вторичная реакция либо сочетание с миокардитом?).

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 68–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>

Ключевые слова: амилоидоз сердца, рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом, мультиспиральная компьютерная томография сердца.

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Паша С. П. — к.м.н., зав. радионуклидным диагностическим отделением, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Алиева И. Н. — врач кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Седов А. В. — врач кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, Царегородцев Д. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Куликова В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Шепелева Н. Е. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): blagovao@mail.ru

АНФ — антинуклеарный фактор, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИГХ — иммуногистохимический (-ое), ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХМ — Холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 10.01.2017

Рецензия получена 12.01.2017

Принята к публикации 19.01.2017

CLINICAL MASKS OF AMYLOIDOSIS WITH THE HEART INVOLVEMENT: MODERN DIAGNOSTIC ISSUES

Blagova O. V., Nedostup A. V., Sedov V. P., Kogan E. A., Pasha S. P., Gagarina N. V., Alieva I. N., Sedov A. V., Tsaregorodtsev D. A., Kulikova V. A., Shepeleva N. E., Sarkisova N. D.

In amyloidosis AL-type the heart involvement is most common; this type is specific with predecessor proteins of light immunoglobulin chains, transthyretin (TTR), mutant and wild (senile) types. Most common clinical form is restriction cardiomyopathy.

Aim. To assess the recent specifics of diagnostics, due to broader abilities of novel methods.

Material and methods. Five 40-79-year old patients with various morpho-functional variants of heart involvement and typical ECG signs (low QRS voltage, QS, non-sufficient R increase, absence of left ventricle (LV) hypertrophy signs) to verify the suspected amyloidosis, underwent EchoCG, immunohistochemistry of blood and urine for light chains of immunoglobulines, biopsy of subcutaneous fat and mucosa of the gum/gut; MDCT of the heart (n=3), MRI (n=1), scintigraphy with

⁹⁹Tc-pyrophosphate with assessment in 1 hour after indicator injection (n=1), endomyocardial biopsy (n=2), titer of anticardial antibodies assessment (n=2), DNA-diagnostics (n=1).

Results. The diagnosis of amyloidosis was confirmed in all cases. Its morpho-functional types were RSMP with LV hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with no restriction but progressing fall of ejection fraction (EF), dilation cardiomyopathy (DCMP), severe hypertrophy with low EF, minimal hypertrophy with no restriction and systolic dysfunction. There was AL-type diagnosed (n=2, one case with myopathy mimicking "dermatomyositis"), mutant TTR (n=1, novel mutation Thr40Asn) and wild TTR (n=2) types. The leading clinical signs were biventricular heart failure and atrial rhythm disorders: sustained atrial fibrillation in 3 patients (in one, before amyloidosis verification, the RF-modification was done as "labyrinth" surgery, isthmus block with no established efficacy) and frequent supraventricular extrasystole in one another. To the patient with mutant ATTR the ICD was implanted with further replacement by CRT-D, and increase of EF from 24% to 31% was achieved (patient is followed-up for 8 years). As the morphological equivalent of severe systolic dysfunction in this patient the amyloid deposition in myocardial arteries could be suspected. MDCT revealed typical subendocardial delayed deposition in 2 from 3 patients, in one case there was also diffuse deposition of ⁹⁹Tc-pyrophosphate in myocardium. Antibodies to the nuclei of cardiomyocytes (specific ANF) was found in a female patient with AL-type and DCMP, which made not to rule out myocarditis.

Conclusion. Cardiac amyloidosis might present as any structural and functional variant of cardiomyopathy, including DCMP. The most specific is diffuse hypertrophy with restriction and EF decrease, but with no LV dilation. Early fall of contractility, ischemia symptoms and LV dilation might be the result of amyloid lesion of small arteries. In the presence of any systemic presentations together with "HCM", "RCMP", "DCMP" there must be amyloidosis ruled out. Myocardial scintigraphy with ⁹⁹Tc-pyrophosphate is a method of use for the diagnosis of ATTR; MDCT of the heart — for any type of amyloidosis. Cardiac amyloidosis might be followed by significant type of the titer of specific ANF (secondary reaction or concomitance with myocarditis?).

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 68–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>

Key words: cardiac amyloidosis, restriction cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, dilation cardiomyopathy, pyrophosphate scintigraphy of myocardium, multispiral computed tomography of the heart

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Амилоидоз находится в поле пристального внимания интернистов всех специальностей и остается одной из излюбленных тем клиницистов и морфологов Девичьего поля (как издавна называют клинический городок Первого МГМУ им. И. М. Сеченова). Кардиологам этот диагноз знаком так же хорошо, как и нефрологам, ревматологам, неврологам. Сохраняя постоянную диагностическую настороженность ("не знаешь, что происходит с сердцем — ищи амилоидоз"), мы отметили, что в последние годы не только расширились наши возможности диагностики амилоидоза (в Факультетской терапевтической клинике (ФТК) им. В. Н. Виноградова начато проведение биопсии миокарда), но и его течение видеоизменилось.

Сегодня мы бы не взялись однозначно связать амилоидоз с рестриктивным или гипертрофическим типом поражения миокарда. Вероятно, в первую очередь это связано с более ранней и дифференцированной диагностикой, но также и с разнообразием клинических вариантов амилоидоза. К вариантам с частым поражением сердца сегодня относят AL-амилоидоз (идиопатическая В-клеточная дискразия или миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема), транстретиновый (ATTR, мутантный и дикий типы) и изолированный амилоидоз предсердий (AANF), белком-предшественником при котором является предсердный натрийуретический фактор [1]. Под старческим амилоидозом сердца понимают дикий ATTR (системный) или AANF типы. Поражение сердца возможно также у 5% больных AA-амилоидозом [2].

Клинические проявления амилоидоза сердца могут быть обусловлены поражением любых структур — не только миокарда (рефрактерная хроническая сердечная недостаточность, ХСН, прогрессиру-

ющие нарушения проводимости, любые аритмии, снижение вольтажа QRS и комплексы QS на ЭКГ), но и эндокарда (клапанные пороки), перикарда (экссудативно-констриктивный перикардит), крупных и мелких коронарных артерий (ишемия, инфаркт миокарда). Гипотония может быть связана не только с ХСН, но и с автономной дисфункцией.

Далее мы представим собственные клинические наблюдения, которые иллюстрируют не только все виды амилоидоза сердца, но и различные его морфофункциональные проявления, что потребовало совершенно различной дифференциальной диагностики в каждом случае.

Клинические маски амилоидоза сердца (клинические наблюдения)

1. Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) — считается классическим (наиболее типичным) проявлением амилоидоза сердца, что связано с диффузной инфильтрацией миокарда амилоидными массами. Ее признаки — не только нарушение диастолы по рестриктивному типу, но и увеличение предсердий. Вместе с тем, достаточно рано начинает нарастать гипертрофия ЛЖ, которая отличает амилоидоз от идиопатической РКМП.

Больной Я., 67 лет, поступил в ФТК с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, отеки нижних конечностей. Из анамнеза: мать умерла в 67 лет от ОНМК, страдала аритмией. В 1970г выполнена правосторонняя верхнедолевая лобэктомия по поводу туберкуломы. В дальнейшем состояние оставалось удовлетворительным. С 2008г — приступы мерцательной аритмии (МА), которые с 2009г заметно участились, сохранялись на фоне насыщения амиодароном, появились также одышка, отеки. Проводилась терапия петлевыми диуретиками (нерегулярно),

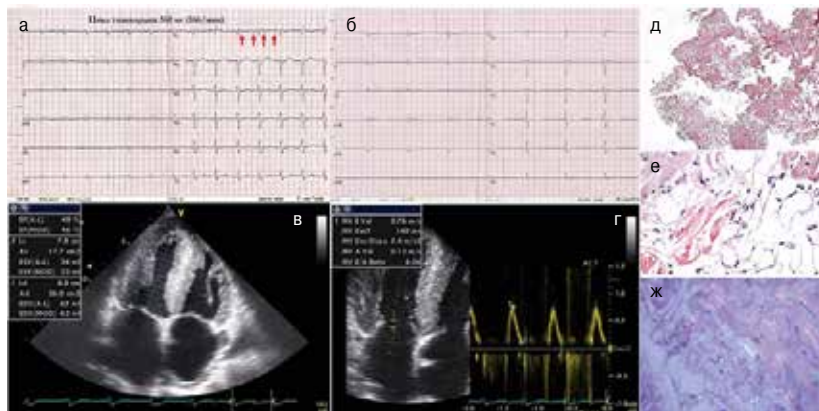


Рис. 1. Результаты обследования больного Я. (TTR? амилоидоз сердца в форме РКМП).

Примечание: а — ЭКГ при поступлении в клинику, б — ЭКГ после восстановления синусового ритма; скорость записи 25 мм/с; в, г — эхокардиограммы, 4-х камерная позиция (левые камеры слева) — определение ФВ ЛЖ (в) и оценка диастолической функции (г); д-ж — биоптаты правого желудочка, д и г — окраска конго красным, малое (д) и большое (е) увеличения, ярко красным цветом прокрашены отложения амилоида в строме, ж — исследование окрашенных препаратов в поляризованном свете (яблочно-зеленое свечение — амилоидные массы).

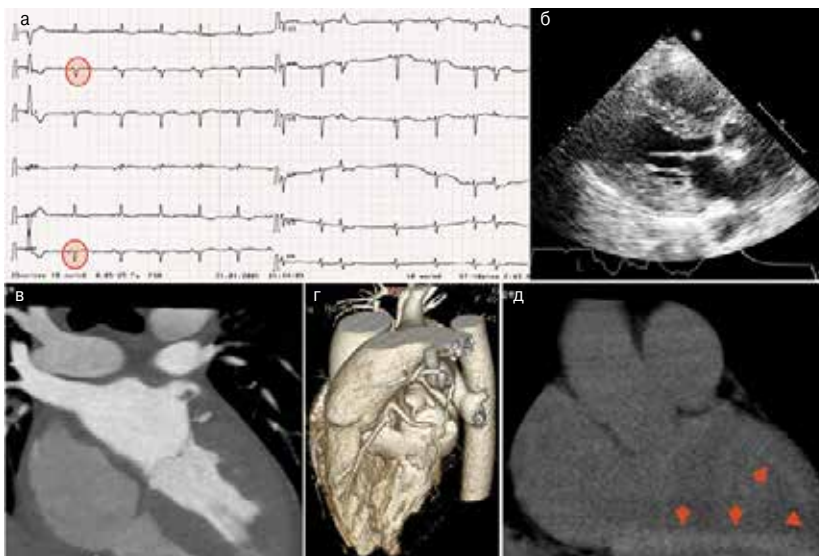


Рис. 2. Результаты обследования больной К. (AL-амилоидоз сердца в форме ГКМП).

Примечание: а — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с; б — эхокардиограмма, признаки диффузной гипертрофии ЛЖ без выраженного увеличения размеров предсердий; в — МСКТ сердца в раннюю фазу (диффузное утолщение стенок ЛЖ), г — трехкамерная реконструкция изображений, полученных при МСКТ (неизмененные коронарные артерии), д — отсроченное диффузное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ всеми слоями, начиная от эндокарда (указано стрелками) при МСКТ.

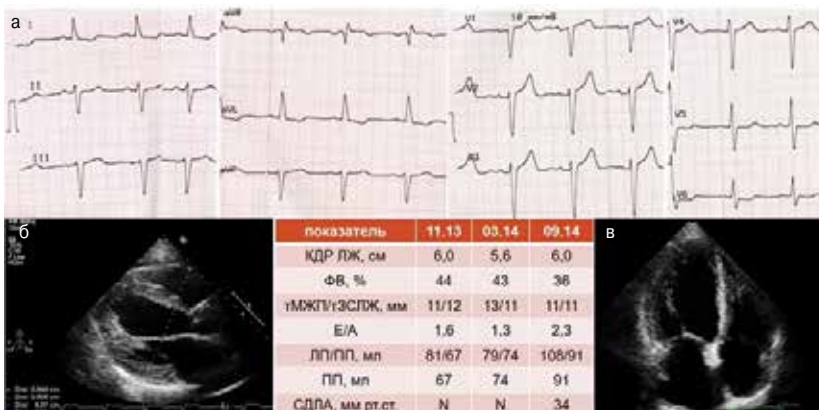


Рис. 3. Результаты обследования больной А. (AL-амилоидоз сердца в форме ДКМП).

Примечание: а — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с; б, в — эхокардиограммы от 03.2014г (умеренная дилатация предсердий и ЛЖ без его значимой гипертрофии и признаков рестрикции); в таблице представлена динамика основных эхокардиографических показателей в процессе наблюдения и лечения.

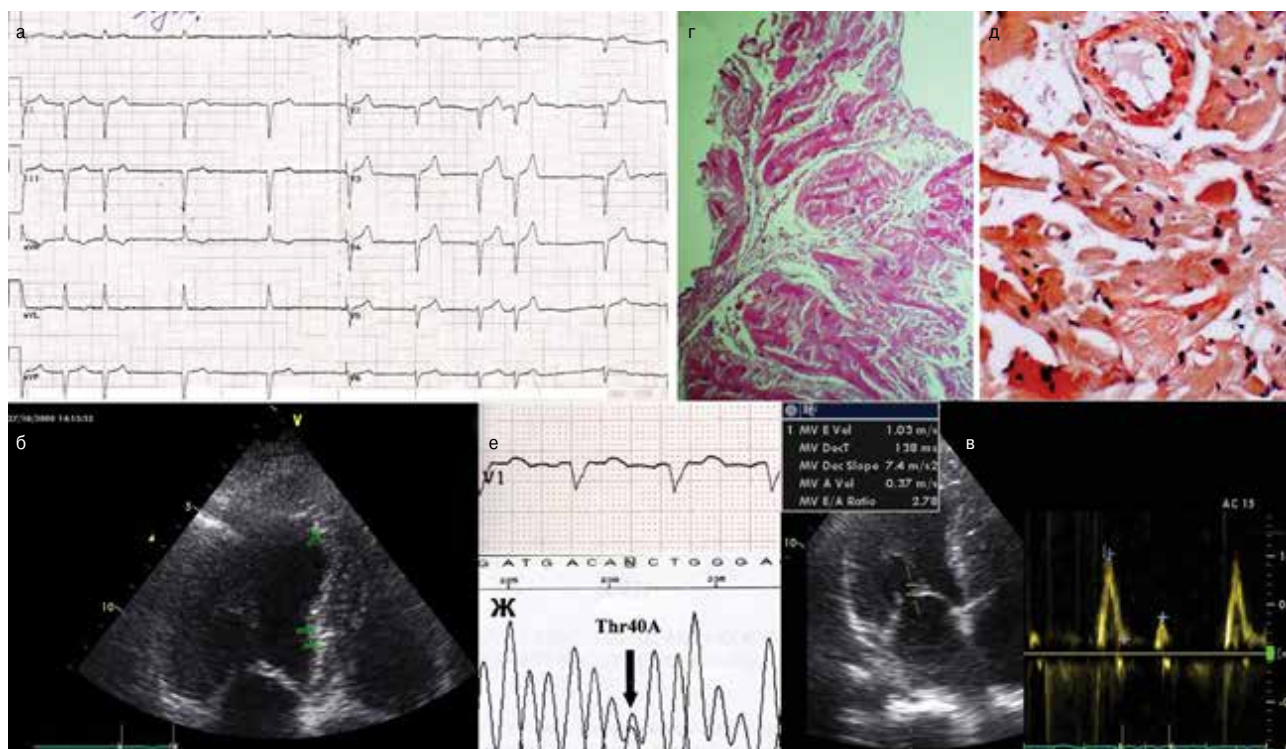


Рис. 4. Результаты обследования больного Ш. (мутантный TTR-амилоидоз сердца в форме сочетания признаков ГКМП, РКМП и систолической дисфункции).

Примечание: а — ЭКГ при первом поступлении в клинику (2008г), е — фрагмент ЭКГ от 2010г (отв. V₁, мерцательная аритмия), скорость записи 25 мм/с; б, в — эхокардиограммы от 2008г (б — зелеными стрелками указаны «светящиеся» участки повышенной плотности миокарда, в — расчет E/A); г, д — биоптаты ПЖ, окраска гематоксилином-эозином, малое увеличение (г — светлая гиалиноподобная ткань (амилоид), плотно окутывающая мышечные волокна), окраска конго красным, большое увеличение (отложения амилоида интенсивно красного цвета, периретикулярно, внутриклеточно; ж — спектрограмма секвенирования фрагментов нуклеотидной последовательности гена TTR (стрелка позиция нуклеотидной замены Thr>Asn в 40-м кодоне).

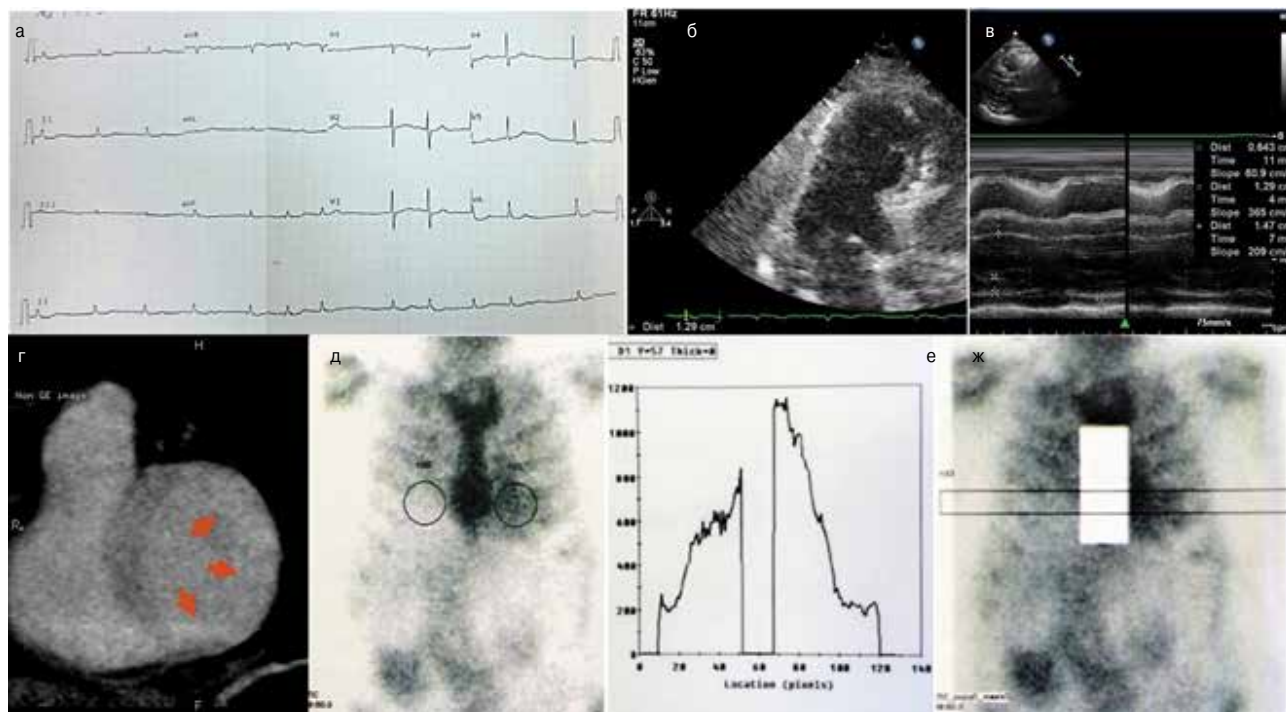


Рис. 5. Результаты обследования больной Г. (TTR-амилоидоз сердца с минимальными структурно-функциональными изменениями).

Примечание: а — ЭКГ от ноября 2016г, скорость записи 25 мм/с; б, в — эхокардиограмма (толщина межжелудочковой перегородки в наиболее измененном сегменте 1,29 см, толщина задней стенки до 1,47 см); г — МСКТ сердца с в/в контрастированием (значительно более выраженная степень гипертрофии ЛЖ, диффузное трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ, красные стрелки); д — результаты скintiграфии с ^{99m}Tc-пирофосфатом (выраженное диффузное накопление препарата в миокарде, сопоставимое с накоплением в костной ткани и в 1,6 раза превышающее контрлатеральное), кривые сравнения (е) и «вычитание» сигнала от грудины на уровне сравнения (ж).

варфарином. В 2011г в связи с развитием устойчивой МА в НЦССХ им А.Н. Бакулева выполнены РЧ-модификация операции “лабиринт”, истмус-блок справа и перевязка ушка левого предсердия (ЛП) в условиях искусственного кровообращения. При ЭхоКГ выявлена гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) до 1,8 см, что расценено как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП); интраоперационная биопсия миокарда не проводилась. После выписки принимал амиодарон (отменен через год), бисопролол, спиронолактон, торасемид, варфарин, однако одышка и отеки сохранялись, субъективно нарушения ритма не рецидивировали; в 2013г госпитализировался в ГКБ № 7. С осени 2013г отмечалось возобновление признаков застоя, учащение пульса до 90/мин. Госпитализирован в кардиологическое отделение ФТК.

При осмотре выявлены трофические изменения кожи и отеки голеней и стоп; дыхание жесткое, хрипов нет; тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 74 в мин, АД 100/70 мм рт.ст.; печень, селезенка не увеличены. В анализах крови — креатинин 1,14 мг/дл, признаки холестаза, фибриноген 4,73 г/л, повышение титра антител к антигенам волокон проводящей системы (1:160). На ЭКГ при поступлении (рис. 1 а) — устойчивая предсердная тахикардия (инцизионная) с проведением 2:1 и ЧСС 166/мин; низкий вольтаж комплексов QRS и полное отсутствие признаков гипертрофии сразу поставили под сомнение диагноз ГКМП. При Холтеровском мониторировании (ХМ) зарегистрировано более 4 тыс желудочковых экстрасистол. При ЭхоКГ подтверждено наличие умеренной гипертрофии ЛЖ без его дилатации и значимой систолической дисфункции (тМЖП 1,4–1,6 см, тЗС 1,3 см, КДР 4,5 см КДО 71 мл, КСО 30 мл, ФВ 49–56%, VTI 12,4 см, dp/dt 941 мм рт.ст./с, рис. 1 в), однако преобладали рестриктивные изменения (ЛП 4,6 см, объем 100 мл, правое 91 мл, правый желудочек, ПЖ, 3 см, Е/А более 6, Е/Е' 22, DecT 140 мс, рис. 1 г). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составляло 50 мм рт.ст. Обратила на себя внимание выраженная неоднородная гиперэхогенность структуры миокарда. При чреспищеводной ЭхоКГ отмечены признаки реканализации ушка ЛП, тромбоза не выявлено, синусовый ритм восстановлен методом электроимпульсной терапии (рис. 1 б).

Данные анамнеза, ЭКГ и ЭхоКГ требовали в первую очередь исключения амилоидоза. При МСКТ коронарных артерий патологии не выявлено. Отсроченное контрастирование в миокарде не оценивалось. При исследовании крови и мочи легких цепей иммуноглобулинов не выявлено, т.е. AL-амилоидоз исключен. В биоптатах слизистой толстой кишки при окраске конго красным определяются массы амилоида в стенках сосудов подслизистого слоя. В биоптатах кожи и подкожно-жировой клетчатки периваску-

лярно — отложения амилоида в небольшом количестве. Выполнена эндомиокардиальная биопсия ПЖ: неравномерная гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, перимускулярный и периваскулярный склероз; при окраске конго красным с исследованием в поляризационном свете — периколлагеновый амилоид в строме (рис. 1 д, е, ж).

Таким образом, диагноз амилоидоза сердца подтвержден, наиболее вероятен системный ATTR, однако иммуногистохимическое (ИГХ) типирование и ДНК-диагностику провести не удалось, у пациента развилась тяжелая почечная недостаточность с выраженной декомпенсацией ХСН. Отличием от истинной (идиопатической) РКМП стало наличие гипертрофии ЛЖ, впрочем, весьма умеренной (до 1,6 см) и не приводившей к обструкции выводного тракта ЛЖ.

2. Гипертрофическая кардиомиопатия — является не менее типичным проявлением амилоидоза сердца и может полностью имитировать картину обструктивной асимметричной ГКМП (включая систолическое движение передней створки митрального клапана), провоцируя врачей на назначение дизопирамида [3] или мизектомию [4]. Совершенно нетипичными для истинной ГКМП являются в этих случаях ЭКГ, а также скорость нарастания рестрикции, систолической дисфункции и ХСН.

Больная К., 40 лет, поступила в ФТК с жалобами на общую слабость, выраженную слабость в мышцах ног (невозможность встать, самостоятельного передвижения), одышку при минимальных нагрузках, отеки нижних конечностей, осиплость голоса, затруднение открывания рта, снижение массы тела (на 16 кг в течение 2-х месяцев), затруднение акта глотания.

Из анамнеза: до лета 2013г чувствовала себя удовлетворительно. В 2013г дважды возникли приступы ритмичного сердцебиения (до 140–160 уд./мин), сопровождавшиеся резкой слабостью, потерей сознания. При ЭхоКГ патологии не выявлено, назначен кораксан 7,5 мг/сут. С сентября 2014г отмечено появление и нарастание отеков нижних конечностей, слабости, сухости кожных покровов, затруднение акта глотания, открывания рта; эпизодически принимала 80–120 мг фуросемида. При ЭхоКГ от 10.02.2015: тЗС ЛЖ 20 мм, тМЖП 15 мм, выпот в перикарде до 10 мм, ФВ 51%. Состояние расценено как ГКМП. При фоне приема нолипрела, кораксана, торасемида — тенденция к гипотонии. Ревматологом не исключался дебют склеродермии.

В связи с нарастанием отеков, одышки госпитализирована в Удмуртский республиканский центр, отечный синдром купирован диуретиками. На основании клинической картины, повышения уровней КФК (486 ед./л), ЛДГ (1497 ед./л) и АНФ (1:320), данных электромиографии (первично мышечный тип поражения) состояние расценено как дерматомиозит. Назначен

преднизолон 20 мг/сут., с учетом положительного эффекта доза увеличена до 60 мг, после чего отмечено резкое ухудшение состояния, резкая боль в суставах, доза снижена до 40 мг. В дальнейшем отмечено нарастание отеков, общей и мышечной слабости, снижение массы тела (на 16 кг). В ноябре 2015г госпитализирована в кардиологическое отделение ФТК.

При поступлении: состояние тяжелое. ИМТ 18,87 кг/м². Кушингоидный синдром: кожные покровы сухие, с истончением, шелушением, множественными трофическими изменениями по типу язв (с последующим нагноением); “лунообразное” лицо, атрофия мышц конечностей. Отеки до уровня бедер. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 84/мин, АД 115/80 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. Из других осложнений стероидной терапии (доза при поступлении 30 мг/сут.) диагностированы сахарный диабет (гликозилированный Hb 12,6%), остеопороз, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, кандидоз, генерализованная инфекция цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна-Барр и варицелла зостер. В анализах крови выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз до 16 тыс, цитолитический, холестатический синдромы, повышение уровня амилазы; КФК 130 ед./л, ЛДГ 1480 ед./л. В общем анализе мочи минимальная лейкоцитурия, суточная протеинурия 45 мг.

Наличие истинной ГКМП вызвало сомнения с учетом данных ЭКГ (рис. 2 а): отсутствия признаков гипертрофии ЛЖ, снижения вольтажа QRS и амплитуды зубцов R, патологических комплексов QS в отв. II, aVF. При ХМ зарегистрировано 13 тыс наджелудочковых экстрасистол и 217 ЖЭ, а также пробежка желудочковой тахикардии (ЖТ) из 6 QRS с ЧСС 130 уд./мин. Данные ЭхоКГ укрепили предположение об амилоидной природе умеренной “гипертрофии” ЛЖ (тМЖП 1,4 см, тЗСЛЖ 1,3 см): утолщение стенок носит диффузный характер (рис. 2 б), при уменьшенных размерах ЛЖ (КДР 3,9 см, КДО 39 мл; КСО 23 мл) его систолическая функция снижена (ФВ 41%, VTI 9,5 см, dp/dt 1010 мм рт.ст.); признаков рестрикции не отмечено (ЛП 3,8 см, 66 мл, правые камеры не увеличены, Е/А=1,6), СДЛА 35 мм рт.ст. Уплотнения и сепарации листков перикарда, значимой регургитации не выявлено. Для верификации амилоидоза сердца выполнена МСКТ (рис. 2 в, г, д): коронарные артерии интактны, миокард желудочков гипертрофирован (ПЖ до 8 мм, ЛЖ до 22 мм), отмечено отсроченное накопление контрастного препарата миокардом ПЖ (наиболее активно, преимущественно субэпикардially, до 115 ед.Н) и ЛЖ (диффузно всеми слоями), ЛП (менее выражено). У стенки и в ушке ЛП выявлены тромбы размерами 9 мм и 5 мм.

Типичный для амилоидоза тип накопления и выраженная гипертрофия обоих желудочков подтверждали диагноз. Признаки системного пораже-

ния, возраст больной и быстрота прогрессирования симптомов заставляли думать об AL-типе. Исходный диагноз дерматомиозита не выглядел убедительным (невысокий уровень КФК, прогрессирование на фоне стероидной терапии). Не выявлено лабораторных маркеров других системных заболеваний (РФ, АНФ, сANCA и рANCA, антитела ЕNA-профиля в пределах нормы). С учетом имеющихся описаний амилоидной миопатии с картиной “дерматомиозита” [5], морфологическими признаками воспаления [6], мы имели основания расценивать все исходные симптомы (поражение сердца, в т.ч. перикардит, миопатия, дисфагия) в рамках системного амилоидоза (в опубликованной позднее работе из клиники Мэйо собран 51 пациент с AL-амилоидной миопатией [7]).

В биоптатах подкожного жира выявлено отложение AL-амилоида периваскулярно и по ходу коллагеновых волокон. При ИГХ исследовании сыворотки и мочи патологических белков не обнаружено, при иммунофиксации в моче отмечена следовая секреция белка Бенс-Джонса λ -типа (следовой уровень расценен как следствие стероидной терапии). Неврологом диагностирована периферическая полинейропатия, которая носит, вероятно, смешанный характер. Планировалось применение быстродействующих схем химиотерапии на основе бортезомиба, однако на момент госпитализации в ФТК лечение было направлено исключительно на купирование симптомов ХСН и многочисленных осложнений стероидной терапии. По месту жительства лечение амилоидоза также не было начато, через 4 месяца пациентка погибла.

3. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — в отличие от предыдущих двух вариантов, как ведущее проявление совершенно не типична для амилоидоза сердца. В литературе нам встретились единичные описания — в частности, больной 68 лет, которая в течение 20 лет страдала “чистой” ДКМП с появлением гипертрофии в финале (на ЭКГ — синдром гипертрофии ЛЖ), и лишь при аутопсии выявлен системный ATTR-амилоидоз [8]; как анамнез, так и ЭКГ вызывают сомнения в том, что с самого начала это был амилоидоз. Описан и быстротечный случай AL-амилоидоза с картиной ДКМП, типичной для амилоидоза ЭКГ и миастений [9]. Причиной столь необычного течения может быть ишемия вследствие поражения мелких артерий [10]. Предполагают также возможность сочетания идиопатической ДКМП и амилоидоза [8]. Для таких больных характерно постепенное изменение фенотипа — присоединение гипертрофии ЛЖ; описана подобная трансформация и при семейной форме ATTR [11].

Больная А., 58 лет, поступила в ФТК в ноябре 2013г с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, тяжесть за грудиной, общую слабость. Из анамнеза: с 2010г — подъемы АД до 170/100 мм

рт.ст., не лечилась. Весной 2012г стала отмечать одышку, загрудинные боли при ходьбе. Состояние расценено как ИБС, назначена терапия моноприлом, нитратами, аспирином с эффектом. В январе 2013г на отдыхе в Израиле госпитализирована в связи с эпизодом потери сознания, ОРВИ. При ЭхоКГ ФВ 30%, начальная гипертрофия ЛЖ. Анализ крови на вирус H1N1-положительный. Проводилась терапия оселтамивиром, диуретиками, β -блокаторами, состояние улучшилось. При ЭхоКГ в Москве (февраль) ФВ 49%. Летом 2013г отметила усиление одышки, дискомфорт за грудиной, отеки. Консультирована в РКНПК: отмечено расширение ЛЖ, ФВ 40%. Несмотря на коррекцию терапии, одышка сохранялась; в этой связи госпитализирована в ФТК.

При поступлении выявлены пастозность голеней и стоп; хрипов нет, тоны сердца ритмичны, ЧСС 70/мин, АД 130/70 рт.ст.; печень, селезенка не увеличены. В анализах крови — легкая гипохромная анемия, гиперлипидемия 2а типа. Вирусов герпетической группы и парвовируса В19 в крови не выявлено. В анализе мочи — уд. вес 1009, кристаллы оксалата кальция. На ЭКГ (рис. 3 а): отклонение ЭОС влево, признаков гипертрофии нет, снижение амплитуды зубцов R в отв. II, III, aVF, V₁-V₄, двухфазный зубец T в отв. I, aVL, V₅-V₆. При ХМ — пробежка ЖТ из 4 QRS, при ЧСС >115/мин усугубление депрессии ST до 0,15 мВ. При ЭхоКГ отмечена умеренная дилатация предсердий и ЛЖ со снижением ФВ до 44% (рис. 3); признаков рестрикции, значимой гипертрофии и регургитации на клапанах не выявлено.

С учетом связи ухудшения состояния и частично обратимой систолической дисфункции с H1N1-инфекцией наиболее вероятной причиной синдрома ДКМП представлялся миокардит. В анализах крови выявлен специфический антинуклеарный фактор (АНФ) 1:320 при нормальных титрах других антикардиальных антител. Начата иммуносупрессивная терапия (метипред с 16 до 4 мг). Улучшения самочувствия не отмечено, при повторной госпитализации в апреле 2014г титр АНФ снизился до 1:160, при ЭхоКГ без существенной динамики (рис. 3); к лечению добавлен азатиоприн 100 мг/сут. Выполнена МСКТ сердца: коронарные артерии интактны, гипертрофия ЛЖ до 13-14 мм, трабекулярность ЛЖ с соотношением слоев 1:1, отсроченного накопления нет.

В последующем сохранялась одышка при умеренных нагрузках, при ЭхоКГ от сентября 2014г (рис. 3) отмечено некоторое снижение ФВ (36%), появление признаков диастолической дисфункции (Е/А 2,3) без нарастания гипертрофии ЛЖ. В РКНПК выполнена МРТ сердца с гадолинием — выявлено типичное для амилоидоза диффузное субэндокардиальное накопление контрастного препарата в ЛЖ. С целью верификации диагноза проведен иммуноэлектрофорез белков крови и мочи — при

иммунофиксации в γ -2 зоне выявлена моноклональная секрция за счет белка β Лл. Для дообследования и проведения химиотерапии больная госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина, дальнейших сведений, к сожалению, нет.

4. Сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции — типичный фенотип на поздних стадиях амилоидоза сердца. Элементы этой триады присутствовали у всех описанных пациентов — именно такое сочетание следует считать наиболее специфичным для амилоидоза. Следовало бы указывать в диагнозе все компоненты амилоидного поражения (“РКМП с псевдогипертрофией и систолической дисфункцией”, например). В качестве иллюстрации представим историю болезни пациента, которого мы наблюдаем на протяжении 8 лет, имея возможность детально проследить эволюцию поражения сердца.

Больной Ш., 63 лет, впервые поступил в ФТК 23.10.2008г с жалобами на одышку при умеренных нагрузках (подъем на 1-2 этажа), эпизоды неритмичного сердцебиения, перебои в работе сердца, эпизоды сжимающих болей в области сердца с иррадиацией в левую лопатку, общую слабость. Из анамнеза: иногда беспокоили ощущение дискомфорта в области сердца, перебои, легкая одышка. С октября — одышка при небольшой физической нагрузке, сжимающие боли в области сердца с иррадиацией в левую лопатку. На ЭКГ выявлены комплексы QS в III и левых грудных отведениях, при ЭхоКГ изменений не отмечено. Поступил в ФТК.

При осмотре: тоны сердца аритмичны, ЧСС 70 уд./мин, АД 150 и 100 мм рт.ст., других отклонений нет. Тропонин отрицательный, креатинин 1,60 мг/дл, признаки холестаза. На ЭКГ (рис. 4 а): ритм синусовый, частая наджелудочковая экстрасистолия (при ХМ более 13 тыс/сут., с постэкстрасистолической депрессией синусового узла), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, АВ блокада I степени (PQ 0,22 с), комплексы QS в отв. II, III, aVF, V₁-V₄, в отв. V₅-V₆ амплитуда зубца R резко снижена. Диагноз амилоидоза сердца представлялся наиболее вероятным уже на этом этапе. При ЭхоКГ (рис. 4 б, в) ЛЖ не расширен (КДР 5,2 см, КДО 116 мл, КСО 78 мл), тМЖП 1,7-1,8 см, тЗС 1,8 см, ФВ 34%, нарушений локальной сократимости нет; остальные камеры не увеличены, митральная регургитация II ст., диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (Е/А 2,8, DecT 138 мс), выраженная гиперэхогенность миокарда.

Несмотря на высокую вероятность амилоидоза, нельзя было полностью исключить другие инфильтративные заболевания и ГКМП. В биоптатах слизистой десны и прямой кишки амилоида не найдено. Выполнены коронарография (артерии интактны) и эндомиокардиальная биопсия ПЖ (рис. 4 г, д): при окраске конго красным с исследованием в поляриза-

ционном свете обнаружены массы TTR-амилоида в интерстиции и стенках сосудов (что может объяснять симптомы ишемии и выраженное падение ФВ). В гене TTR выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена C>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене Thr>Asn в 40 кодоне (рис. 4 ж). Мутация выявлена также у сестры пациента, страдающей нейропатией (синдром запястного канала). Таким образом, амилоидоз идентифицирован как наследственный TTR-амилоидоз.

В 2010г на фоне вирусной инфекции развилась МА (рис. 4 е), после электрической кардиоверсии регистрировался узловой ритм с ЧСС 36/мин с последующим восстановлением синусового ритма с ЧСС 54/мин. В имплантации ЭКС в ГКБ № 4 было отказано. В дальнейшем развилась устойчивая МА, в 2013г в РНЦХ им. Б. В. Петровского имплантирован ИКД, который в связи с нарастанием блокады левой ножки пучка Гиса и искусственной межжелудочковой диссинхронии заменен на CRT-D. К моменту реимплантации (конец 2014г) ФВ составляла 24%, к июню 2015г она выросла до 31%, толщина стенок ЛЖ достигала 2,2 см, ПЖ — 7 мм, дилатации ЛЖ по-прежнему не было. Состояние остается относительно стабильным, срабатываний дефибриллятора не было; периодически отмечается нарастание почечной недостаточности и отекающего синдрома, что требует увеличения доз петлевых диуретиков. Пациент продолжает работать, от госпитализации в 2016г отказался в связи с удовлетворительным самочувствием.

5. Минимальные структурно-функциональные изменения — одна из возможных масок амилоидоза даже при длительном течении, особенно если ориентироваться только на ЭхоКГ.

Большая Г., 79 лет, армянка, поступила в ФТК в октябре 2016г с жалобами на одышку, чувство нехватки воздуха и тяжести за грудиной при минимальных нагрузках и в покое, повышение АД до 150/90 мм рт.ст., сухость во рту, боли в суставах рук (правый плечевой, лучезапястные, мелкие суставы кистей), онемение пальцев кистей, особенно 4 и 5. Из анамнеза: с 40 лет — подъемы АД до 270/100 мм рт.ст., эпизодически принимала нифедипин. В 1998г перенесла транзиторную ишемическую атаку, начала прием норваска, ренитека с некоторым эффектом (при редких измерениях АД в пределах 160-180/90-100 мм рт.ст.). С 2000г постоянная форма МА, которую переносила удовлетворительно, попыток восстановления синусового ритма не было; назначены β-блокаторы; АД на этом фоне не превышало 150/90 мм рт.ст.

С 2007г отметила появление одышки. Несмотря на депрессию ST до 0,2 мВ по данным ХМ, верификация ИБС не проводилась, ФВ составляла 55%. Назначены варфарин, дигоксин, метопролол, диуретики, мономак; фуросемид регулярно не принимала в связи

с развитием судорог. С 2013г одышка заметно усилилась, стало беспокоить жжение в груди, не связанное с нагрузками. Госпитализирована в ФТК: причина одышки оставалась неясной (не выявлено обструктивных и рестриктивных нарушений дыхания, снижения SatO₂, повышения СДЛА, систолической и диастолической дисфункции). Исключить ТЭЛА не представлялось возможным в связи с выраженным снижением уровня клубочковой фильтрации (29 мл/мин). В результате терапии петлевыми диуретиками одышка несколько уменьшилась, но с осени 2016г на фоне отмены фуросемида и нитратов вновь значительно выросла. Повторно госпитализирована в ФТК.

При поступлении: ИМТ 27,88 кг/м², цианоза нет, отеки голеней и стоп; дыхание жесткое, хрипов нет, SatO₂ 97%, ЧДД 20 в мин в покое и до 28 в мин при ходьбе. Тоны сердца аритмичны, ЧСС 76/мин, АД 130/80 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови — небольшой лейкоцитоз (10-11 тыс) без сдвига формулы влево, СОЭ 16-34 мм/час, СРБ 1,42 мг/дл, креатинин 1,04 мг/дл, СКФ (СКД-EPI) 55 мл/мин/1,73 м², РФ и АЦЦП в пределах нормы. При спирометрии выявлены обструктивные нарушения легкой степени, ЖЕЛ 78%. В пользу кардиальной природы одышки свидетельствовало повышение уровня NT-proBNP (1570 пг/мл); не исключался также элемент гипервентиляции.

На ЭКГ обратили на себя внимание низкий вольтаж QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ (рис. 5 а). Перед специалистом по ЭхоКГ была поставлена задача выявить возможные признаки амилоидоза. Однако отмечена лишь умеренная гипертрофия ЛЖ (1,2-1,4 см) при уменьшенных размерах ЛЖ (КДР 4,8 см, КДО 46 мл, КСО 19 мл), которая могла рассматриваться в рамках гипертонии (рис. 5 б, в), как и увеличение ЛП (88 мл); размеры правых камер не увеличены; не получено данных за серьезную систолическую и диастолическую дисфункцию (ФВ 59%, DecT 173 см, E/E' 10,5), легочную гипертензию, констриктивный перикардит, гиперэхогенность миокарда. С учетом удовлетворительного уровня СКФ больной выполнена МСКТ сердца и легких с в/в контрастированием: признаков хронической ТЭЛА и коронарного атеросклероза в отсутствие кальциноза не выявлено, однако в отсроченную фазу отмечены обширные зоны трансмурального накопления контрастного препарата в гипертрофированном (до 20 мм в области задней стенки) миокарде ЛЖ (рис. 5 г). Диагностирована также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, которая рассматривается как дополнительная причина одышки.

Для уточнения типа амилоидоза выполнена сцинтиграфия сердца с ⁹⁹Tc-пирофосфатом: на сцинтиграмме грудной клетки в передней прямой проекции, выполненной через 1 час после введения индикатора,

визуализируется диффузное накопление индикатора в костях и слева от грудины в области сердца, превышающее накопление в контралатеральной референсной области в 1,6 раза (среднее накопление $129 \pm 16,3$ имп/пикс и $81 \pm 14,8$ имп/пикс, соответственно, рис. 5 д, е, ж). Отложений амилоида в биоптатах подкожной жировой клетчатки, а также легких цепей иммуноглобулинов при ИГХ исследовании крови и мочи не обнаружено. Результат сцинтиграфии при отсутствии легких цепей иммуноглобулинов позволяет думать об АТТР-амилоидозе; имеются симптомы нейропатии лучевого нерва, однако объективных изменений неврологом не выявлено, планируется проведение нейримиографии, а также поиск мутаций в гене TTR. Клинически более вероятен дикий (старческий) тип амилоидоза. Анамнестических данных в пользу периодической болезни нет. С 2008г высказывалось предположение о развитии ревматоидного артрита, однако убедительных данных в его пользу нами также не получено. Кроме того, поражение сердца для АА-амилоидоза мало характерно. На фоне возобновления ежедневного приема фуросемида и спиронолактона одышка у больной уменьшилась до 2-3 ФК.

Обсуждение

Все представленные случаи имеют как несомненные общие черты, так и целый ряд интересных индивидуальных особенностей. Отметим, что всем пациентам диагноз амилоидоза был поставлен кардиологами, хотя ранее многие из них наблюдались нефрологами, ревматологами, хирургами и другими специалистами. В одном случае больному была даже выполнена операция на открытом сердце по поводу аритмии, однако миокард не был взят на морфологическое исследование, несмотря на выраженную ХСН. Основными ошибочными диагнозами оказались ГКМП и ИБС, хотя были и более сложные ошибки (в т.ч. наши).

Нам представляется, что диффузное поражение сердца при амилоидозе в большинстве случаев настолько характерно, что пропустить его кардиолог просто не имеет права. Почти во всех случаях диагноз амилоидоза сердца рождался совершенно стандартно: 1). ЭКГ — низкий вольтаж QRS и/или комплексы QS, недостаточное нарастание зубцов R; типичен диффузный характер изменений; более выражены они были при АТТР-типе — вероятно, за счет более медленного и длительного течения; однако и совсем недавно, как будто острое появление четких симптомов (как у больного Ш.) не исключало данного типа; 2). при ЭхоКГ — диффузная гипертрофия ЛЖ, а у части больных и ПЖ различной степени (редко более 2 см и совсем нередко — пограничная, на уровне 13-14 мм) при отсутствии признаков гипертрофии на ЭКГ; при этом почти всегда — небольшие (нор-

мальные) размеры ЛЖ, признаки рестрикции и та или иная степень систолической дисфункции; “чистых” вариантов РКМП и ГКМП здесь не бывает! От ГКМП амилоидоз отличают обычно отсутствие асимметричной гипертрофии, от идиопатической РКМП — ранее появление гипертрофии, и от обеих кардиомиопатий — ранняя систолическая дисфункция.

Специфическое свечение, гиперэхогенность, выраженная неоднородность миокарда, который в М-режиме может выглядеть полосатым (в одном из протоколов нам встретился термин “повышенная блескость миокарда”) — признаки, которые, безусловно, делают предположение об амилоидозе сердца более обоснованным, но ни в коей мере не являются обязательными. Оценка их весьма субъективна, и даже опытный специалист не всегда однозначно скажет об их наличии или отсутствии. То же самое относится к МСКТ и МРТ сердца с контрастированием: они могут укрепить предположение об амилоидозе, но отсутствие диффузного субэндокардиального контрастирования не исключает диагноза, а при его наличии диагноз может не подтвердиться при биопсии (как это было у одного из наших пациентов с окончательным диагнозом РКМП).

Полученные нами данные о высокой информативности МСКТ достаточно уникальны — нам встретилось лишь одно пилотное исследование 2015г, в котором метод был успешно применен у 13 больных амилоидозом сердца, получено 2 ложнонегативных и 3 ложнопозитивных результата [12]. МСКТ одновременно позволяет исключить коронарный атеросклероз, но выявление последнего не исключает амилоидоза. Весьма типично (6% среди больных старше 65 лет, [13]) сочетание дикого типа АТТР с дегенеративным аортальным стенозом — об этом приходится думать (особенно перед операцией), когда степень порока не объясняет тяжести поражения миокарда. Авторы одного из первых описаний этого феномена видят объяснение в высокой частоте обоих заболеваний у пожилых [14], но должна быть и общность патогенеза.

Уже на этом этапе диагноз амилоидоза сердца становится одним из самых вероятных, и следующим шагом должно стать его подтверждение. Поскольку вариантов очень немного, алгоритм достаточно прост. Независимо от вероятности AL-амилоидоза (она выше у больных с системными проявлениями, быстрым нарастанием симптомов ХСН), проводится За). ИГХ исследование крови и мочи на легкие цепи иммуноглобулинов: при их отсутствии AL-тип исключается; но TTR-амилоидоз тоже может быть системным (старческий, дикий), поэтому в любом случае оправдана Зб). биопсия подкожного жира, слизистых десны и/или кишки. Биопсия печени на фоне выраженного застоя небез-

опасна. При отсутствии амилоида в периферических тканях проводятся 4а). скintiграфия миокарда с дифосфанатами (в России — с пирофосфатом) — положительный результат при отсутствии легких цепей позволяет ставить диагноз TTR-амилоидоза без морфологической верификации; 4б). эндомиокардиальная биопсия; как и при исследовании тканей, необходимо типирование выявленного амилоида; 4в). поиск мутаций в гене TTR — положительный результат в принципе позволяет отказаться от выполнения скintiграфии и биопсии. При отсутствии мутаций, но положительной скintiграфии и/или биопсии (с результатами типирования) диагностируется дикий тип ATTR. Обеими формами TTR-амилоидоза страдают преимущественно лица старше 60 лет, для мутантного ATTR, в отличие от дикого, системное поражение совсем не характерно, но типично развитие полинейропатии.

Особо необходимо остановиться на возможностях скintiграфии. Первые сообщения о 100% чувствительности и специфичности скintiграфии с ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) в диагностике ATTR амилоидоза сердца в сравнении с AL были сделаны еще в 2005г [15]: через 3 часа после введения препарата его интенсивное накопление в миокарде отмечено у всех больных с ATTR и ни у одного с AL-типом и в группе контроля, причем гистологически степень инфильтрации амилоидом не отличалась; авторы предполагают способность изотопа избирательно связываться с фрагментами ATTR. Использование скintiграфии позволило диагностировать дикий тип ATTR у 13% “банальных” пожилых больных с ХСН и сохранной ФВ; средняя толщина ЛЖ составила 14 мм [16]. Аналогичное исследование 2016г выявило амилоидоз уже у 29% больных [17]. Именно к этой категории относится наша пациентка Г., у которой с успехом применена скintiграфия.

Использованный нами ^{99m}Tc -пирофосфат связывается со многими типами амилоида, но при отсутствии легких цепей иммуноглобулинов его накопление в миокарде свидетельствует о TTR-типе. Совсем недавно диагностические возможности этого хорошо известного изотопа подтверждены при сравнении 121 больного с ATTR (независимо от генотипа) с 50 больными с не-ATTR амилоидозом [18]: чувствительность метода составила 91%, специфичность 92%. Соотношение интенсивности сигнала с контрлатеральной стороной $\geq 1,6$ (как это наблюдалось у больной Г.) одновременно было предиктором неблагоприятного прогноза. В 2016г на основании изучения результатов скintiграфии с ^{99m}Tc -DPD, а также с ^{99m}Tc -пирофосфатом (PYP) и ^{99m}Tc -гидрометилendifосфонатом (HMDP) у 857 больных с подтвержденным амилоидозом предложен новый алгоритм, который позволяет ставить диагноз ATTR без проведения биопсии при

положительной скintiграфии и отсутствии легких цепей [19].

Особого обсуждения заслуживает случай больной А. Именно у нее мы, вероятно, ошиблись с первоначальным диагнозом (миокардит), чему способствовали анамнез (четкая связь с вирусной инфекцией), высокий уровень специфического АНФ, отсутствие характерных для амилоидоза изменений на ЭКГ и при ЭхоКГ, дилатационный тип поражения. Учитывая, что в дальнейшем диагностирован AL-тип, дебют заболевания представляется очень нетипичным, а длительность развития симптоматики (не менее 3-х лет) и полное отсутствие отсроченного накопления по данным МСКТ, выполненной за год до МРТ, заставляют предполагать сочетание двух заболеваний сердца — миокардита и амилоидоза. С другой стороны, предполагаемый миокардит слабо поддавался лечению, и, хотя дозы метипреда были низкими, его одновременное применение с азатиоприном могло просто замедлить развитие амилоидоза.

Гипотеза о сочетании и возможном взаимном влиянии миокардита и AL-амилоидоза не является фантастичной и должна приниматься во внимание у больных с тяжелой систолической дисфункцией и аритмиями. Совсем недавно опубликованы результаты работы из клиники Шарите: при морфологически подтвержденном у 42 больных AL и TTR амилоидозе сердца частота обнаружения ИГХ-признаков воспаления составила 40%, причем прогноз больных с миокардитом оказался достоверно хуже [20]. Описаны случаи обнаружения вирусного генома в миокарде у больных с амилоидозом [21]. Имеются данные о появлении стандартного АНФ при AL-амилоидозе [22] (выявлен у нашей больной К.), однако уровень антикардиальных антител у этих больных не изучался. У нашего пациента с предполагаемым ATTR специфического АНФ не выявлено. Ответить на вопрос о природе болезни у пациентки А. могла бы биопсия миокарда, однако на первых этапах симптомы и дисфункция ЛЖ были умеренными, и мы не настаивали на биопсии, которой пациентка опасалась, а в дальнейшем ее лечение определял амилоидоз.

Данная статья посвящена преимущественно диагностике амилоидоза сердца, однако в завершение кратко отметим некоторые особенности лечения. Двум из наших больных проведено хирургическое лечение. Операция на открытом сердце (до постановки диагноза) по поводу МА не оказала стойкого эффекта. По данным литературы, результаты радиочастотной аблации (26 больных за 20 лет) по поводу МА и наджелудочковых тахикардий не очень утешительны: в течение года аритмия не рецидивировала у 60-75% больных, но 11 из них погибли в разные сроки [23]. Natale A, et al. описали также 2 случая успешной аблации по поводу желудочкового шторма

[24]. Отметим, что для наших больных предсердные аритмии оказались более характерны, чем желудочковые (устойчивая МА у троих больных и наджелудочковая экстрасистолия еще у одной), что можно объяснить выраженной перегрузкой предсердий в рамках рестрикции и собственно амилоидозом предсердий. В литературе частоту МА оценивают на уровне лишь 15-17% [25]. Только один наш больной нуждался в постоянном кардиостимуляторе — возможно, остальные просто не доживали до тяжелых блокад. Во всяком случае, изолированного и раннего поражения проводящей системы мы не наблюдали.

Пациенту с мутантным TTR-амилоидозом имплантирован ИКД с последующей заменой его на CRT-D. Специальных рекомендаций по имплантации этих устройств больным с амилоидозом нет, мы исходили из наличия показаний к стимуляции и выраженного снижения ФВ в рамках генетической кардиомиопатии. По данным некоторых регистров, частота оправданных срабатываний ИКД достигает при амилоидозе (в основном TTR) 27% менее чем за 5 месяцев [26]. Интересно, что в 84% случаев профилактика была первичной, показанием к ней были постановка в лист ожидания на трансплантацию, предположительно аритмогенные обмороки, ФВ <35% и частая желудочковая эктопия с потребностью в стимуляции. Сообщения об имплантации CRT-D при амилоидозе единичны [27]; наш двухлетний опыт можно оценить как положительный, несмотря на МА: пациент ни разу не госпитализировался. На определенном этапе рассматривался вопрос о проведении ему трансплантации сердца и печени, однако присоединение выраженной почечной недостаточности (амилоидной?) сделало его неактуальным. Наши наблюдения подтверждают данные о том, что ATTR сам по себе является фактором более благоприятного прогноза [28], в то время как средняя выживаемость при AL типе составляет 46 месяцев [29].

К сожалению, лишь у одной из наших больных (с AL-типом) оказалось возможно специфическое медикаментозное лечение. Если в терапию AL-амилоидоза внедрены активные схемы на основе мелфалана, бортезомиба, то для TTR-амилоидоза до последнего времени таких препаратов не было. В начале 2017г в России будет зарегистрирован препарат тафамидис, который относят к классу стабилизаторов TTR; показанием к его назначению пока считают амилоидную нейропатию, в отношении сердца эффект можно оценить как частичную стабилизацию [30, 31], однако повышение дозы (с 20 до 60-80 мг/сут.) может привести к усилению эффекта [32]. В Европе активно разрабатываются и проходят испытания другие классы

препаратов: подавляющие синтез предшественников TTR (ревусиран), вызывающие деградацию фибрилл. “Амилоидология” становится отдельной специальностью, с дальнейшим разделением на специалистов по лечению AA, AL, TTR амилоидоза и т.д. Этот процесс вызывает и радость, и грусть. Но первыми специалистами, которые столкнутся с проявлениями амилоидоза сердца, все равно останутся терапевты и кардиологи широкого профиля — для них и написана эта статья.

Заключение

1. Амилоидоз сердца может проявляться любым структурно-функциональным вариантом кардиомиопатии: не только гипертрофическим и рестриктивным, но и дилатационным без четкой гипертрофии, а также сочетанием элементов всех трех типов и минимальными структурно-функциональными изменениями; наиболее специфична диффузная гипертрофия с рестрикцией и снижением ФВ, но без дилатации ЛЖ.

2. При наличии любых системных проявлений в сочетании с “ГКМП”, “РКМП” и “ДКМП” амилоидоз должен исключаться как возможная их причина.

3. При наличии гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ на возможность амилоидоза указывают несоответствие ЭКГ (отсутствие синдрома гипертрофии ЛЖ, снижение вольтажа комплексов QRS, комплексы QS), диффузный характер гипертрофии (не только ЛЖ, но и ПЖ), прогрессирующее снижение систолической функции ЛЖ и нарастающая рестрикция. Раннее падение сократимости, симптомы ишемии и дилатация ЛЖ могут быть следствием амилоидного поражения мелких артерий.

4. Оценка экзогенности миокарда, а также MPT и МСКТ сердца с контрастированием помогают в постановке диагноза, но не подтверждают и не исключают его. Методами верификации диагноза AL- или TTR-амилоидоза сердца являются выявление легких цепей иммуноглобулинов в крови/моче, амилоидных масс в периферических тканях (слизистые, подкожный жир и пр.) и/или сердце, патогенных мутаций в гене TTR; скintiграфия миокарда с ⁹⁹Tc-пирофосфатом (в отсутствие в России препаратов дифосфонатов) может использоваться для постановки диагноза ATTR. МСКТ сердца с в/в контрастированием может использоваться в диагностике любого типа амилоидоза сердца.

5. Амилоидоз сердца может сопровождаться значимым повышением титра специфического АНФ (вследствие вторичного иммунного ответа на гибель кардиомиоцитов?), хотя возможность сочетания амилоидоза сердца и миокардита тоже необходимо иметь в виду.

Литература

- Zhdanova EA, Rameev VV, Moiseev SV et al. Cardiac amyloidosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 20(5): 44-50. Russian (Е.А. Жданова, В.В. Рамеев, С.В. Моисеев и др. Амилоидоз сердца. Клиническая фармакология и терапия, 2011, 20(5): 44-50).
- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. [Amyloidosis. Also a heart disease]. [Article in Spanish]. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(9):797-808. doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.003.
- Philippakis AA, Falk RH. Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: treatment with disopyramide. *Circulation*. 2012; 125(14): 1821-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064246.
- Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol*. 2014 Nov 1; 114(9): 1396-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.058. Epub 2014 Aug 12.
- Moore S, Symmons DP, DuPlessis D, et al. Amyloid myopathy masquerading as polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(4): 590-1.
- Das A, Mahadevan A, Kishore A, et al. A case of amyloid myopathy masquerading as inflammatory myopathy. *Neurol India*. 2010; 58(2): 325-6. doi: 10.4103/0028-3886.63781.
- Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis-Associated Myopathy: Presentation, Diagnostic Pitfalls, and Outcome. *Mayo Clin Proc*. 2016 Oct; 91(10): 1354-61. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.027.
- Shimada S, Maekura S, Ino H, et al. Unusual Case of Cardiac Amyloidosis Preceded by a Twenty-year History of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Intern Med*. 2016; 55(9): 1109-15. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5835.
- Yoshita M, Ishida C, Yanase D, et al. Immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with myasthenic symptoms and echocardiographic features of dilated cardiomyopathy. *Intern Med*. 2006; 45(3): 159-62.
- Clemmensen TS, Mølgård H, Andersen NF, et al. A rare presentation of cardiac amyloid deposits isolated to intramural vessels. *Echocardiography*. 2016 Nov; 33(11): 1777-80. doi: 10.1111/echo.13365.
- Kristen AV, Ehlermann P, Helmke B, et al. Transthyretin valine-94-alanine, a novel variant associated with late-onset systemic amyloidosis with cardiac involvement. *Amyloid*. 2007; 14(4): 283-7.
- Deux JF, Mihalache CI, Legou F, et al. Noninvasive detection of cardiac amyloidosis using delayed enhanced MDCT: a pilot study. *Eur Radiol*. 2015; 25(8): 2291-7. doi: 10.1007/s00330-015-3642-2.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016, 9(8). pii: e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
- Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(3): 325-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.012.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6):1076-84. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
- Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(9):1403-13.
- Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 880-9. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- Siegmund CS, Lassner D, Kuehl U, et al. Inflammation in cardiac amyloidosis correlates with poor prognosis. *European Heart Journal*, 2016, 37 (Abstract Supplement): 366.
- Tebbe U, Bramlage K, John F, et al. Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? *BMC Res Notes*. 2016; 9(1): 459.
- Rao RR, Yong WC, Wasko MC. Systemic Light Chain Amyloidosis Mimicking Rheumatic Disorders. *Case Rep Med*. 2016; 2016: 7649510. doi: 10.1155/2016/7649510.
- Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27(10): 1167-73. doi: 10.1111/jce.13046.
- Micocova H, Saliba W, Burkhardt DJ, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation storm in patients with infiltrative amyloidosis of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17(4): 426-30.
- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015; 22(3): 147-55. doi: 10.3109/13506129.2015.1028616.
- Hamon D, Algarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 562-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254.
- Zizek D, Cvijic M, Zupan I. Cardiac resynchronization therapy in a patient with amyloid cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2013; 68(3): 335-7.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009; 120(13): 1203-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
- Badar T, Cornelison AM, Shah ND, et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur J Haematol*. 2016; 97(4): 342-7. doi: 10.1111/ejh.12736.
- Cortese A, Vita G, Luigetti M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol*. 2016; 263(5): 916-24. doi: 10.1007/s00415-016-8064-9.
- Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(3): 519-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890.
- Cho Y, Baranczak A, Helmke S, et al. Personalized medicine approach for optimizing the dose of tafamidis to potentially ameliorate wild-type transthyretin amyloidosis (cardiomyopathy). *Amyloid*. 2015; 22(3): 175-80. doi: 10.3109/13506129.2015.1063485.