



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320
УДК — 616-003.821-06:616.12-003.821-036-07
EDN: KRLRKW



Е.В. Волошинова¹, И.Ю. Хоркина², А.М. Дзюбан¹,
Е.В. Яковлева¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

² ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница», Саратов, Россия

СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

E.V. Voloshinova¹, I.Yu. Khorkina², A.M. Dzuban¹,
E.V. Yakovleva¹

¹ — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
Ministry of Health of Russia, Hospital Therapy Department, Saratov, Russia

² — Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement: Features of Course and Diagnostic Difficulties

Резюме

Разнообразие клинических форм амилоидоза связано с различиями амилоидогенных белков-предшественников. Вовлечение сердца характерно для AL- и ATTR-амилоидоза, при этом поражение сердца развивается у подавляющего большинства больных с AL-амилоидозом и у 50 — 60 % пациентов с ATTR-амилоидозом. ATTR- (транстиретиновый) амилоидоз — один из вариантов системного амилоидоза; белком-предшественником является транстиретин при наличии мутаций в его молекуле (семейные формы) или возрастных нарушениях секреции его тетрамеров. До недавнего времени считалось, что на территории России транстиретиновый амилоидоз не встречается. Однако внедрение в практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретина продемонстрировало встречаемость ATTR-амилоидоза в России с частотой, близкой к среднеевропейской для не эндемичных зон. В статье представлено клиническое наблюдение системного амилоидоза у пациентки среднего возраста. Заболевание дебютировало в возрасте 54 лет карпальным туннельным синдромом. В последующем доминирующим проявлением заболевания стала рефрактерная к лечению хроническая сердечная недостаточность. Выявленные в динамике неоднородность структуры и значительное утолщение миокарда при сохранной фракции выброса в сочетании с новыми симптомами (диарея, ортостатическая артериальная гипотензия, периорбитальная пурпура, протеинурия) были расценены как инфильтративное поражение сердца в рамках системного амилоидоза. Развившаяся асистолия послужила причиной летального исхода. По результатам аутопсии диагноз системного амилоидоза был подтвержден. В статье обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза, основанной на анализе анамнестических и клинических данных. Дебют заболевания с синдрома карпального канала, прогрессирующая дистальная невропатия в сочетании с автономной дисфункцией, доминирующее поражение сердца, отсутствие амилоидоза почек по данным аутопсии, длительность заболевания с момента клинической манифестации до летального исхода 43 месяца в большей степени указывает на ATTR-амилоидоз. В статье также обсуждаются современные подходы к диагностике амилоидного поражения сердца в клинической практике, указывается на возникающие при этом трудности, подчеркивается важность ранней диагностики амилоидоза сердца, что позволяет реализовать возможности современных методов лечения амилоидоза.

Ключевые слова: системный амилоидоз, ATTR-амилоидоз, амилоидоз сердца, хроническая сердечная недостаточность, полиневропатия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.03.2024 г.

Одобрена рецензентом 17.07.2024 г.

Принята к публикации 18.07.2024 г.

Для цитирования: Волошинова Е.В., Хоркина И.Ю., Дзюбан А.М. и др. СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ. Архив внутренней медицины. 2024; 14(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320. EDN: KRLRKW

Abstract

The diversity of clinical forms of amyloidosis is related to differences in amyloidogenic precursor proteins. Cardiac involvement is characteristic of AL- and ATTR-amyloidosis, with cardiac involvement developing in the vast majority of patients with AL-amyloidosis and in 50-60 % of patients with ATTR-amyloidosis. ATTR- (transthyretin) amyloidosis is one of the types of systemic amyloidosis, the precursor protein of which is transthyretin in the presence of mutations in its molecule (familial forms) or age-related disorders of its tetrameric secretion. Until recently, it was believed that transthyretin amyloidosis did not occur in Russia. However, the introduction of molecular genetic diagnostic methods for transthyretin mutations has demonstrated the occurrence of ATTR amyloidosis in Russia with a frequency close to the European average for non-endemic areas. The article presents the case report of systemic amyloidosis in a middle-aged woman. The disease presented at the age of 54 years with carpal tunnel syndrome. Subsequently, chronic heart failure refractory to treatment became the dominant manifestation of the disease. Heterogeneity of structure and significant myocardial thickening with preserved ejection fraction detected in dynamics in combination with new symptoms (diarrhea, orthostatic arterial hypotension, periorbital purpura, proteinuria) were considered as an infiltrative heart lesion within the framework of systemic amyloidosis. The result was a fatal asystole. Autopsy findings confirmed the diagnosis of systemic amyloidosis. The article discusses the issues of differential diagnosis of AL- and ATTR- amyloidosis based on the analysis of anamnestic and clinical data. The onset of the disease with carpal tunnel syndrome, the progressive distal neuropathy combined with autonomic dysfunction, the dominant cardiac involvement, the absence of renal amyloidosis according to autopsy data, and the duration of the disease from the time of clinical manifestation to death of 43 months are more indicative of ATTR amyloidosis. The article also discusses modern approaches to diagnostics of amyloid heart lesion in clinical practice, points out the difficulties arising in this case, emphasizes the importance of early diagnosis of cardiac amyloidosis, which allows to realize the possibilities of modern methods of amyloidosis treatment.

Key words: *systemic amyloidosis, ATTR-amyloidosis, cardiac amyloidosis, chronic heart failure, neuropathy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.03.2024

Reviewer approved 17.07.2024

Accepted for publication on 18.07.2024

For citation: Voloshinova E.V., Khorkina I.Yu., Dzuban A.M. et al. Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement: Features of Course and Diagnostic Difficulties. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 312-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-312-320. EDN: KRLRKW

АД — артериальное давление, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОАГ — ортостатическая артериальная гипотензия, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NTproBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа

Системным амилоидозом называют группу заболеваний, вызванных внеклеточным отложением нерасстворимых фибриллярных белковых масс — амилоида, имеющих общую физическую (кристаллоподобную) структуру. Упорядоченность строения фибрилл амилоида обеспечивает однотипное отношение к красителям при морфологическом исследовании, в частности конгофильность, с изменением цвета на яблочно-зеленый в поляризованном свете. Разнообразие клинических форм амилоидоза связано с различиями амилоидогенных белков-предшественников, которых в настоящее время известно более тридцати [1, 2].

Среди всех форм системного амилоидоза в терапевтической практике чаще встречаются АА-амилоидоз, при котором белком-предшественником является острофазовый белок хронического воспаления SAA, и AL (АН)-амилоидоз, при котором в качестве белка-предшественника выступают легкие (L) или тяжелые (H) цепи иммуноглобулинов при плазмоклеточных дисक्रазиях, включая множественную миелому. ATTR-(транстиретиновый) амилоидоз также является системной формой амилоидоза, белком-предшественником является транстиретин (белок, транспортирующий тироксин и ретинол) при наличии мутаций

в его молекуле при семейных формах или возрастных нарушениях секреции его тетрамеров [1, 2].

До недавнего времени считалось, что на территории России транстиретиновый амилоидоз не встречается. Однако после внедрения в рутинную практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретина сотрудниками клиники Е.М. Тареева было продемонстрировано, что ATTR-амилоидоз встречается в России с частотой, близкой к средневропейской для не эндемичных зон (8 % по сравнению с 10 % соответственно). Основываясь на данных о длительности времени, прошедшего от начала первых проявлений до установления диагноза (медиана 69 месяцев), авторы делают вывод о гиподиагностике ATTR-амилоидозе в России [3]. Представленное клиническое наблюдение может служить иллюстрацией этого утверждения.

Пациентка П., 58 лет, этнически русская, впервые отметила появление слабости, быстрой утомляемости, одышки при ходьбе в умеренном темпе в ноябре 2021г после перенесенной коронавирусной инфекции. В течение последующих 4-х месяцев толерантность к физической нагрузке снижалась, одышка стала возникать при ходьбе на 50-100 м и в ночное время, появились

сердцебиение, отеки стоп и голеней, эпизоды гипотонии. В марте 2022г при обследовании в центральной районной больнице выявлена легочная гипертензия — систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 60 мм рт. ст., регургитация на трикуспидальном клапане, повышение Д-димера до 900 нг/мл (при норме 0-550 нг/мл). Выставлен диагноз тромбоэмболии легочной артерии мелких ветвей и назначены ривароксабан 20 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 5 мг. Лечение было неэффективно, в связи с чем в мае 2022г пациентка госпитализирована в Областную клиническую больницу (г. Саратов). При сборе анамнеза установлено, что до коронавирусной инфекции заболеваний сердечно-сосудистой системы не было; в 1995г выполнена холецистэктомия; в 2019г проведено

оперативное вмешательство по поводу карпального туннельного синдрома слева; роды — 1, менопауза с 56 лет. Отец умер в возрасте 74 лет от заболевания сердца (уточнить не может), у матери 82 лет диагностирован сахарный диабет 2 типа. При поступлении у пациентки имелись признаки застоя по двум кругам кровообращения: отеки голеней, положительный симптом Плеша, влажные хрипы в нижних отделах легких. Тоны сердца приглушены, число сердечных сокращений 72 в 1 мин., артериальное давление (АД) 120 и 70 мм рт. ст. По данным компьютерной томографии в легких выявлены интерстициальные изменения, признаки венозного застоя, двусторонний гидроторакс. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 66 %, индекс массы миокарда

Таблица 1. Динамика показателей клинического и биохимического анализов крови
Table 1. Dynamics of complete blood count and the biochemical blood test

Показатели/Parameters	Дата/Date	Май 2022г/ May 2022	Август 2022г/ August 2022	Март — апрель 2023г/ March — April 2023
Эритроциты RBC, 10 ¹² /л/ Red blood cells RBC, 10 ¹² /L		4,3	5	4,0
Лейкоциты WBC, 10 ⁹ /л/ White blood cells WBC, 10 ⁹ /L		6,6	10,6	9,2
Гемоглобин HGB, г/л/ Hemoglobin HGB, g/L		131	151	124
Тромбоциты PLT, 10 ⁹ /л/ Platelets PLT, 10 ⁹ /L		294	341	323
СОЭ, мм/час/ Red blood cell sedimentation rate, millimeters/hour		13	15	18
Общий белок, г/л/ Blood serum protein, g/L		60,3	61,7	53,8
Альбумин, г/л/ Serum albumin, g/L		37	38,1	37,7
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, μmol/L		72,4	87,1	101
С-реактивный белок, мг/л/ C-reactive protein, mg/L		1,9	17,32	21,7
Кортизол, нмоль/л/ Cortisol, nmol/L N 150-660		Исследование не выполнялось study not performed	Исследование не выполнялось study not performed	659
NTproBNP, пг/мл		156,4	Исследование не выполнялось study not performed	2259,9
АЛТ, Ед/л/ ALT, units per liter		18,3	19,8	11,3
АСТ, Ед/л/ AST, units per liter		27	21,4	16,3
Глюкоза, ммоль/л/ Glucose, mmol/L		4,5	6,0	5,4
Холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/L		5,4	5,0	4,1
Na, ммоль/л/ Sodium, mmol/L		141,9	135,2	134,1
K, ммоль/л/ Potassium, mmol/L		3,95	4,3	4,5
Ca, ммоль/л/ Calcium, mmol/L		1,22	1,24	1,22

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза
Note. ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase

левого желудочка (ИММ ЛЖ) 97 г/м² (М-режим), СДЛА 55 мм рт. ст. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) зафиксированы редкие наджелудочковые и одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы. По результатам дуплексного исследования вен нижних конечностей патологии не выявлено. Лабораторные показатели, в том числе тропонины, креатинфосфокиназа МВ, С-реактивный белок, Д-димер, общий белок находились в пределах нормальных значений, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NTproBNP) 156,4 пг/мл. Более полные данные приведены в таблице 1.

При отсутствии клинических и инструментальных признаков тромбоэмболии легочной артерии, миокардита, ишемической болезни сердца в качестве причины хронической сердечной недостаточности (ХСН) диагностирована кардиомиопатия неуточненного генеза. На фоне проводимой терапии периндоприлом 4 мг, бисопрололом 2,5 мг, спиронолактоном 100 мг, торасемидом 5 мг наблюдалась положительная динамика. Повторная госпитализация в Областную клиническую больницу проведена в августе 2022г. При регулярном приеме препаратов в течение 2,5 месяцев периферические отеки отсутствовали, одышка в покое не беспокоила и появлялась только при умеренной нагрузке, но за месяц до госпитализации пациентка отметила усиление одышки (возникала при ходьбе на 100 м), а также зябкость стоп, жжение в пальцах кистей обеих рук и ног, боли в икроножных мышцах при ходьбе. Следует отметить, что снижение болевой и тактильной чувствительности по типу «перчаток» и «носов», парестезии наблюдались в течение последних 3 лет, но были менее выражены. Результаты лабораторного и инструментального исследований представлены в таблицах 1 и 2. По данным ЭхоКГ в динамике можно отметить увеличение ИММ ЛЖ с 97 до 122 г/м² (М-режим), небольшое утолщение передней стенки правого желудочка (ПЖ) до 0,55 см. Неврологом диагностирована дисметаболическая сенсорно-моторная полиневропатия. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, б-блокаторами. Неврологом рекомендован прием тиоктовой кислоты, габапентина, витаминов группы В, бенциклана. После выписки из стационара в сентябре 2022г пациентка отметила появление диареи до 3-4 раз в сутки. Симптоматический прием смекты, лоперамида не был эффективным. В ноябре при амбулаторном обследовании диагностированы хронический гастрит, хронический билиарный панкреатит, долихосигма, дивертикулы сигмовидной кишки, геморрой.

С января 2023г наблюдалось прогрессирование ХСН, в связи с чем проведено увеличение объема диуретической терапии: назначен спиронолактон 200 мг, торасемид 40 мг. В апреле 2023г пациентка повторно госпитализирована в Областную клиническую больницу с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки голеней, потемнение в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, снижение массы тела (30 кг за год), жжение в пальцах кистей рук, прогрессирующую слабость,



Рисунок 1. Периорбитальная кожная пурпура (симптом «глаза енота»)

Figure 1. Periorbital cutaneous purpura (the «raccoon eye» symptom)

жидкий стул 2 — 4 раза в сутки. При осмотре обращало внимание появление нового симптома — периорбитальной кожной пурпуры (рис. 1).

АД в горизонтальном положении 120 — 110 и 85 мм рт. ст., при переходе в вертикальное положение зафиксировано снижение систолического АД до 85 мм рт. ст., диастолического — до 60 мм рт. ст. Пульс неритмичный с частотой 68 — 75 в 1 мин. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ диагностирована преходящая атриовентрикулярная блокада 2 степени 1 и 2 типа.

По результатам лабораторных исследований клинически значимым было повышение NTproBNP до 2259,9 пг/мл, умеренная гипопротеинемия при нормальном уровне альбумина крови (таблица 1), появление протеинурии 1,0 г/л.

Зарегистрирована отрицательная ЭхоКГ-динамика: ИММ ЛЖ увеличился до 201 г/м² (М-режим), толщина задней стенки ЛЖ достигла 1,8 см, межжелудочковой перегородки — 2,0 см, передней стенки ПЖ — 0,83 см, размеры правого предсердия увеличились до 4,46 см, левого — до 4,05 см. Утолщение межжелудочковой перегородки и стенки желудочков и предсердий не сопровождалось электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда и было расценено как вероятное инфильтративное поражение сердца. При исследовании также обращали на себя внимание уменьшение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ с 5,1 до 3,9 см, неоднородность структуры миокарда, сохранная ФВ (68,7%) при наличии прогрессирующей ХСН (таблица 2).

Выявленные при ЭхоКГ признаки рестриктивной кардиомиопатии и высокая отражательная способность миокарда зернистого типа послужили дополнительными данными, указывающими на возможность амилоидоза сердца. В нашем наблюдении отсутствовал такой дополнительный признак, как низкий вольтаж комплексов на ЭКГ. Однако следует отметить, что низковольтажная ЭКГ в настоящее время не считается надежным признаком, так как встречается только в 20% случаев ATTR и 29% случаев AL-амилоидоза [3].

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии
Table 2. Dynamics of echocardiography indicators

Показатели/Parameters	Дата/Date	Май 2022г/ May 2022	Август 2022г/ August 2022	Март — апрель 2023г/ March — April 2023
ИММ ЛЖ, г/м ² / Left ventricular mass index, g/m ²		97	122	201
ФВ, %/ Ejection fraction left ventricular, %		66	62	68
СДЛА, мм рт. ст./ Systolic pressure in the pulmonary artery, mm Hg		55	44	58
КДР ЛЖ, мм/ Left ventricular end diastolic size, mm		5,1	4,9	3,9
Толщина задней стенки ЛЖ, см/ Thickness of left ventricular posterior wall, cm		1,0	1,1	1,8
Толщина межжелудочковой перегородки, см/ Thickness of the interventricular septum, cm		1,0	1,1	2,0
Толщина передней стенки ПЖ, см/ Thickness of right ventricular anterior wall, cm		0,5	0,55	0,83
Левое предсердие, см/ Left atrium, cm		3,7	3,8	4,05

Кардиомиопатия рестриктивного типа с неоднородной структурой миокарда и сохранной ФВ при наличии рефрактерной ХСН в сочетании с двусторонним синдромом карпального канала, ортостатической артериальной гипотензией (ОАГ), моторной диареей с потерей массы тела, поражением почек (протеинурия), периорбитальной кожной пурпурой («глаза енота») легло в основу заключения о системном амилоидозе. С целью исключения AL-амилоидоза в рамках множественной миеломы исследовался М-градиент крови и мочи (результат отрицательный), выполнена стерильная пункция: костный мозг нормоклеточный, плазматизация 1 %. Однако исследование крови и мочи для определения содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов не выполнялось, поэтому однозначно отрицать наличие у пациентки AL-амилоидоза, в том числе в рамках множественной миеломы, не представлялось возможным. При биопсии слизистой прямой кишки выявить амилоид не удалось. Принимая во внимание появление значимой протеинурии, была запланирована нефробиопсия. На второй день пребывания в нефрологическом отделении пациентка утром внезапно при подъеме с кровати потеряла сознание, произошла остановка сердечной деятельности, на ЭКГ зафиксирована асистолия. Реанимационные мероприятия неэффективны, констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз.

Основное заболевание. Первичный амилоидоз с поражением сердца, желудочно-кишечного тракта, соматической и автономной нервной системы, почек (хроническая болезнь почек стадия С3А2). Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 3 степени. Легочная гипертензия 2 степени.

Осложнения основного заболевания. ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка, функциональный класс 4 (NYHA). Асцит, двусторонний гидроторакс. Преходящая атриовентрикулярная блокада II степени 1 и 2 типа. Асистолия от 20.04.2023г.

Состояние после реанимационных мероприятий от 20.04.2023г.

Сопутствующие заболевания. Дорсопатия. остеохондроз шейного отдела позвоночника. Хронический билиарный панкреатит. Хронический гастрит. Долихосигма. Дивертикулы сигмовидной кишки. Геморрой.

Патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание. Первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца с участками полного замещения миокарда массами амилоида в задней стенке левого желудочка, с поражением предсердий, клапанного аппарата, стенок коронарных и интрамуральных артерий, с поражением сосудов и стенок альвеол легких, поражением подслизистого и мышечного слоя желудочно-кишечного тракта, брыжейки тонкой кишки, внеорганных артерий и вен почек.

Таким образом, при аутопсии диагноз системного амилоидоза был подтвержден. По результатам патологоанатомического исследования обращает на себя внимание тяжелое поражение сердца. На рисунке 2 представлен макропрепарат с участком полного замещения миокарда амилоидными массами. Микропрепарат ткани сердца также демонстрирует участок тотального замещения миокарда амилоидными массами, отложение амилоида в стенках артерий миокарда (рис. 3). Системность поражения иллюстрируют микропрепараты из ткани легкого и тонкого кишечника (рис. 4, рис. 5 соответственно). Поражение почек было представлено амилоидными отложениями в стенке внеорганных почечных артерий и вен, при этом отложений амилоида в почечной паренхиме не было выявлено. В структуре строения самой ткани почек были обнаружены изменения, характерные для поражения в рамках ХСН: острые изменения по типу белковой дистрофии и некроза отдельных клеток канальцев, склероз интерстиция 30 %.

Верификация амилоида проводилась с использованием красителя конго-красный и явления дихроизма в поляризованном свете. Типирование амилоидоза по техническим причинам не было выполнено.



Рисунок 2. Сердце. Множественные желтоватые прослойки (отложения масс амилоида)

Figure 2. Heart. Multiple yellowish layers (deposits of amyloid masses)

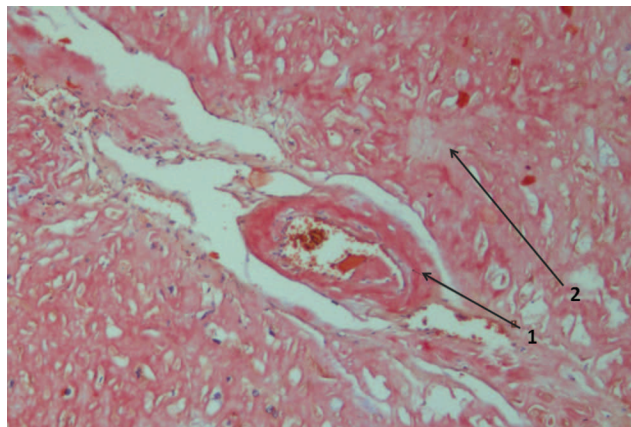


Рисунок 3. Миокард

Примечание. 1 — отложения масс амилоида в стенке мелкой артерии; 2 — отложения масс амилоида в миокарде. Окраска Конго красным; увеличение $\times 20$

Figure 3. Myocardium

Note. 1 — deposits of amyloid masses in the wall of small myocardial artery; 2 — deposits of amyloid masses in myocardium. Congo red stain; magnification $\times 20$

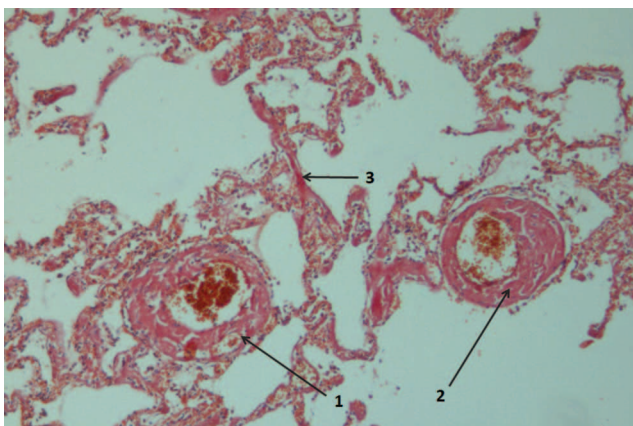


Рисунок 4. Легкое

Примечание. 1, 2 — отложение масс амилоида в стенках мелких артерий; 3 — отложение амилоида в межальвеолярной перегородке. Окраска Конго красным; увеличение $\times 20$

Figure 4. Lung

Note. 1, 2 — deposits of amyloid masses in the walls of small arteries; 3 — amyloid deposits in the interalveolar septum. Congo red stain; magnification $\times 20$

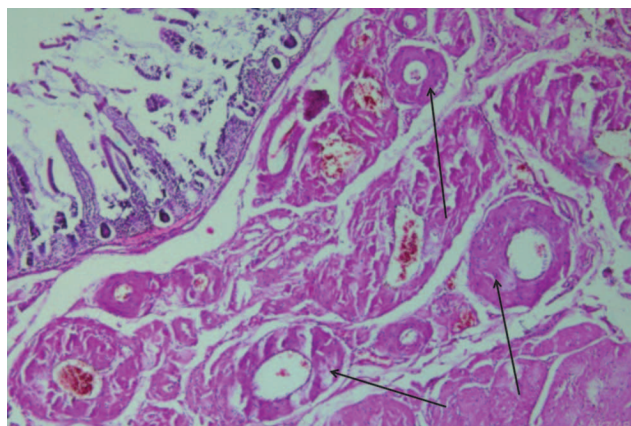


Рисунок 5. Тонкий кишечник

Примечание. Стрелками указаны отложения масс амилоида во многих сосудах подслизистой основы. Окраска гематоксилином и еозином; увеличение $\times 20$

Figure 5. Small intestine

Note. Arrows indicate deposits of amyloid masses in many vessels of submucosa. Hematoxylin and eosin stain; magnification $\times 20$

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении безусловного обсуждения заслуживает возможность своевременной клинической диагностики амилоидоза и дифференциальной диагностики типа амилоидоза. Отсутствие хронических воспалительных заболеваний, онкологической патологии, преимущественное поражение сердца и нервной системы позволяют клинически исключить вариант вторичного АА-амилоидоза. Следовательно, дифференциальная диагностика должна включать концепцию AL- и ATTR-амилоидоза.

Дебютом амилоидоза у обсуждаемой пациентки явилась неврологическая патология — прогрессирующая дистальная симметричная полиневропатия, включавшая синдром карпального канала. Патология нервной системы длительное время рассматривалась как сопутствующее заболевание, однако при отсутствии

сахарного диабета, злоупотребления алкоголем, отсутствия профессиональных нагрузок на лучезапястный сустав генез этой патологии оставался не ясным и вполне мог послужить поводом для углубленного обследования на более ранних этапах развития заболевания. По данным литературы, поражение нервной системы наблюдается у 17-35% больных AL-амилоидозом и практически у всех пациентов с наследственной амилоидной полиневропатией разных типов, включая ATTR, при этом двусторонний синдром карпального канала характерен для ATTR-амилоидоза [3-5].

При AL-амилоидозе и особенно ATTR-амилоидозе часто встречается ОАГ, представляющая собой вариант сосудистой недостаточности, при которой сосуды теряют способность поддерживать нормальное артериальное давление в условиях ортостатических нагрузок. Обычно этот симптом связан с дисфункцией

автономной нервной системы (амилоидоз нервных сплетений сосудов), проявляется ощущением дурноты и потемнением в глазах в ортостазе в сочетании с резким снижением АД. В тяжелых случаях ортостатическая гипотензия сопровождается обмороками, а иногда приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения. Данный признак является одним из наиболее существенных факторов неблагоприятного прогноза [3, 4]. В представленном наблюдении ОАГ при госпитализации в апреле 2023г стала одним из симптомов, позволивших предположить амилоидоз у нашей пациентки. Следует констатировать недооценку наличия ОАГ на догоспитальном этапе.

Автономная дисфункция манифестирует не только появлением ОАГ. Инфильтрация кишечной стенки с поражением амилоидом нервных сплетений кишечника проявляется моторной диареей с вторичным нарушением всасывания, что влечет за собой потерю массы тела. Значительно реже (4-5 %) при амилоидозе развивается истинный синдром нарушенного всасывания [3]. При обсуждении причин значительной потери массы тела, что отмечено у пациентки в течение последнего года жизни, следует учитывать и развивающиеся при амилоидозе нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией.

По данным литературы, поражение почек в виде протеинурии и почечной недостаточности встречается у 80-90 % пациентов с AL-амилоидозом и лишь у 20-23 % пациентов с ATTR-амилоидозом, зачастую обнаруживаясь позже поражения сердца и периферической нервной системы [4]. Именно такая последовательность появления симптомов наблюдалась у обсуждаемой пациентки: протеинурия была выявлена лишь за несколько недель до летального исхода во время госпитализации в апреле 2023г. Отдельного обсуждения заслуживает причина появления протеинурии у пациентки. С учетом результатов патологоанатомического исследования, у пациентки отсутствовали признаки амилоидного поражения почечной паренхимы, имелись отложения амилоида во внеорганных сосудах почек, что следует считать еще одним аргументом в пользу ATTR-амилоидоза. Очевидно, появление протеинурии обусловлено формированием застойной почки на фоне прогрессирующей ХСН, чему соответствуют морфологические изменения почечной паренхимы в виде белковой дистрофии и некроза клеток канальцев и склероза интерстиция.

Поражение сердца развивается у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом и у 50 — 60 % пациентов с ATTR-амилоидозом. В клинической картине ATTR-амилоидоза поражение сердца может быть доминирующим проявлением [3,4,6]. Известно, что для пациентов с ATTR характерно более значительное утолщение миокарда (медиана 17 мм, межквартильный размах 16 — 18 мм) по сравнению с пациентами с AL (медиана 15 мм, межквартильный размах 13 — 16,5 мм) [7]. Также установлен факт зависимости продолжительности жизни с момента появления первых признаков заболевания от типа амилоида. При AL-амилоидозе медиана выживаемости при естественном течении составляет <12 месяцев. Нелеченый ATTR-амилоидоз,

как правило, в течение 5 — 15 лет прогрессирует до терминальной стадии поражения сердца или нервной системы, медиана продолжительности жизни составляет 57 месяцев [8]. В нашем клиническом наблюдении поражение миокарда приобрело доминирующее проявление, утолщение миокарда достигло 20 мм, длительность заболевания с момента клинической манифестации (синдром карпального канала) до летального исхода составила 43 месяца.

При обсуждении вопросов дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза можно отметить, что в представленном случае совокупность клинических данных и данных аутопсии в большей степени указывает на ATTR-амилоидоз. Это заключение основано прежде всего на наличии таких характерных для ATTR-амилоидоза и несвойственных AL-амилоидозу признаков как двусторонний синдром карпального канала, отсутствие поражения почек и продолжительность жизни от момента дебюта заболевания, составившая 43 месяца. Следует принять во внимание и тот факт, что выраженная кардиомиопатия с утолщением миокарда до 20 мм также более типична для ATTR-амилоидоза. Развитие ОАГ встречается при обеих формах амилоидоза, в связи с чем не имеет определяющего значения. Наличие появившейся в финале заболевания периорбитальной кожной пурпуры, наиболее свойственной AL-амилоидозу, не может рассматриваться как основной дифференцирующий признак.

В представленном наблюдении ЭхоКГ-исследование только на поздней стадии заболевания выявило типичную для амилоидоза патологию миокарда: высокую отражательную способность миокарда зернистого типа, выраженное утолщение миокарда, рестриктивное нарушение диастолической функции ЛЖ при сохраненной ФВ, дилатацию предсердий. Нельзя не отметить, что при наличии рефрактерной к лечению ХСН, рассмотренной ранее системности патологии представляется целесообразным проведение более динамичного ЭхоКГ-наблюдения (в нашем случае интервал между проведением ЭхоКГ составил 8 месяцев). Следует отметить, что вклад ЭхоКГ в диагностику и оценку прогноза амилоидоза сердца значительно возрос с появлением высокоинформативных режимов тканевой доплерометрии (strain, strainrate и speckle-tracking), которые в отечественной литературе принято обозначать терминами «деформация», «скорость деформации» и «отслеживание пятна» соответственно [3]. Использование методов strain и strainrate среди больных системным амилоидозом демонстрирует, что несмотря на доминирование диастолической сердечной недостаточности при амилоидной кардиомиопатии и довольно позднее снижение фракции выброса ЛЖ, самым ранним признаком вовлечения сердца является снижение глобальной продольной деформации ЛЖ [9].

Современная диагностика амилоидоза сердца включает в себя две важнейшие фазы: фазу подозрения и фазу установления точного диагноза. Заподозрить амилоидоз миокарда следует при толщине стенки левого желудочка более 12 мм при одновременном присутствии «красных флажков» амилоидоза: хотя бы одного

из экстракардиальных признаков (полиневропатии, билатерального синдрома запястного канала, автономной дисфункции, макроглоссии, кожных кровоподтеков, протеинурии, почечной недостаточности) и кардиальных признаков (сердечной недостаточности с непропорционально высоким уровнем NT-proBNP, «необъяснимой» правосторонней сердечной недостаточности при сохраненной функции желудочков и клапанов, идиопатического перикардиального выпота, стойкого повышения тропонинов, непропорционально низкого вольтажа QRS или раннего нарушения проводимости) [5].

Фаза установления точного диагноза базируется на обнаружении диагностических критериев амилоидоза. Предложены как инвазивные, так и неинвазивные диагностические критерии. Инвазивные диагностические критерии (обнаружение амилоидных фибрилл в сердечной ткани или внекардиальное обнаружение амилоида при наличии характерных признаков при ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца) применимы ко всем формам сердечного амилоидоза, в то время как неинвазивные критерии приняты только для ATTR [5]. В качестве неинвазивных критериев предложена магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным внутривенным контрастированием гадолинием, которая позволяет у 47 % пациентов диагностировать амилоидоз с вовлечением сердца даже при нормальной толщине стенок миокарда [6]. Для диагностики амилоидоза сердца также рекомендовано использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD). Интенсивное накопление радиоактивного препарата в миокарде в сочетании с утолщением миокарда неясной этиологии указывает на высоко вероятный ATTR-амилоидоз, если у пациента исключен диагноз AL-амилоидоза [4]. Алгоритм диагностики также включает в себя соответствующее типирование амилоида, что очень важно для определения специфического лечения.

В представленном клиническом наблюдении полный алгоритм дифференциальной диагностики амилоидоза не был реализован. Диагностический путь, который прошел пациент в данном наблюдении, ограничен фазой подозрения наличия этой патологии. С одной стороны, несвоевременность диагностики амилоидоза сердца была обусловлена поздним появлением кардиальных признаков. С другой стороны, экстракардиальные признаки заболевания, многообразие клинических проявлений получили оценку практически в финале заболевания, в связи с чем не было предпринято своевременного активного диагностического поиска. Кроме того, диагностические трудности могут быть связаны с недостаточной осведомленностью врачей о проявлениях ATTR-амилоидоза, особенностью которого является отсутствие вовлеченности почек в 80 % случаев.

Заключение

Клиническая практика сегодня располагает возможностью своевременной диагностики амилоидоза с поражением сердца. При всем совершенствовании и увеличении доступности инструментальных методов

обследования сохраняет актуальность своевременность начала диагностического поиска.

Совокупность клинических симптомов, в первую очередь сочетание прогрессирующей невропатии с признаками кардиопатии неясного генеза и прогрессирующей ХСН позволяет заподозрить амилоидоз, инициировать процесс верификации диагноза, включая определение типа амилоида. Только при условии ранней диагностики можно рассчитывать на эффект новых методов лечения. Последние годы отмечены значительным успехом в лечении как AL-, так и ATTR-амилоидоза, что связано с внедрением в клиническую практику ингибитора протеасом бортезомиба при лечении AL-амилоидоза, в первую очередь в рамках множественной миеломы [4], а также стабилизаторов транзитретина, в частности тафамидиса. Была подтверждена эффективность и безопасность тафамидиса в плане замедления прогрессирования полиневропатии, особенно на ранней стадии, и улучшения выживаемости пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза миокарда [10]. Это предъявляет особые требования к ранней диагностике амилоидоза миокарда, а основным условием такой диагностики является хорошая информированность врачей об этой патологии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Волошинова Е.В.: разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи, анализ и интерпретация данных; согласие автора быть ответственным за все аспекты работы.

Хоркина И.Ю.: сбор и интерпретация данных патологоанатомического исследования, работа с микропрепаратами.

Дзюбан А.М.: сбор, анализ и интерпретация данных анамнеза, осмотра, результатов обследования.

Яковлева Е.В.: анализ и интерпретация данных, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Voloshinova E.V.: conceptualization and design, justification and writing of the manuscript, analysis and interpretation of data; author's agreement to be responsible for all aspects of the work.

Khorkina I.Yu.: collection and interpretation of pathologic anatomical examination data, work with micropreparates.

Dzuban A.M.: collection, analysis and interpretation of medical history, examination data and results.

Yakovleva E.V.: data analysis and interpretation, manuscript writing, verification of critical intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Список литературы/References:

1. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016; 387(10038): 2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
2. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 2018; 25(4): 215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825

3. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15(3): 349-58. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358 Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P., et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a rare form of internal organ damage. Rational pharmacotherapy in cardiology 2019;15(3):349-58 [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358
4. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29(1): 13-24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S., et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy. 2020; 29(1): 13-24 [In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
5. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal. 2021; 42(16): 1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072
6. Falk R., Alexander K., Liao R., et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016; 20; 68(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
7. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C., 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.
8. Berk J.L., Keane J., Seldin D.C., et al. Persistent pleural effusions in AL amyloidosis: Etiology and prognosis. 2003; 124(3): 969-77. doi: 10.1378/chest.124.3.969
9. Liu Dan, Hu Kai, Nordbeck P., et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. Eur J Med Res. 2016; 21(1):21. doi: 10.1186/s40001-016-0216-y.
10. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018. 379(11): 1007-1016 doi: 10.1056/NEJMoa1805689

Информация об авторах

Волошинова Елена Викторовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: voloshinovaelena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Хоркина Ирина Юрьевна — врач-патологоанатом ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, e-mail: irenkhork@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0371-6516>

Дзюбан Александра Михайловна — Ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: alexandra.dzyuban@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5732-0819>

Яковлева Елена Викторовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

Information about the authors

Elena V. Voloshinova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: voloshinovaelena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Irina Yu. Khorkina — pathologist, Regional Clinical Hospital, Saratov, e-mail: irenkhork@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0371-6516>

Alexandra M. Dzyuban — Resident of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: alexandra.dzyuban@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5732-0819>

Elena V. Yakovleva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!