

# Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца

Ф.И. Орлов<sup>✉1</sup>, А.А. Аншелес<sup>1</sup>, С.Н. Насонова<sup>1</sup>, М.А. Саидова<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>1,2</sup>, Е.А. Степанова<sup>2</sup>,  
М.Ю. Суворина<sup>3</sup>, А.А. Шошина<sup>1</sup>, С.Н. Терешенко<sup>1</sup>, В.Б. Сергиенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт белка» РАН, Пушкино, Россия

## Аннотация

В статье представлен клинический случай, описывающий трудности дифференциальной диагностики типов амилоидоза сердца и верификации диагноза AL-амилоидоза.

**Ключевые слова:** амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, сцинтиграфия миокарда, эхокардиография

**Для цитирования:** Орлов Ф.И., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Саидова М.А., Жиров И.В., Степанова Е.А., Суворина М.Ю., Шошина А.А., Терешенко С.Н., Сергиенко В.Б. Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца. Терапевтический архив. 2023;95(9):789–795. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202376

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

## Difficulties in differential diagnosis of the AL- and ATTR-cardiac amyloidosis. Case report

Filipp I. Orlov<sup>✉1</sup>, Alexey A. Ansheles<sup>1</sup>, Svetlana N. Nasonova<sup>1</sup>, Marina A. Saidova<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>1,2</sup>,  
Elena A. Stepanova<sup>2</sup>, Mariya Yu. Suvorina<sup>3</sup>, Anastasia A. Shoshina<sup>1</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>, Vladimir B. Sergienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Protein Research, Pushchino, Russia

## Abstract

The article presents a clinical case describing a complex differential diagnosis of cardiac amyloidosis types and verification of the diagnosis of AL-amyloidosis.

**Keywords:** cardiac amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, myocardial scintigraphy, echocardiography

**For citation:** Orlov FI, Ansheles AA, Nasonova SN, Saidova MA, Zhironov IV, Stepanova EA, Suvorina MYu, Shoshina AA, Tereshchenko SN, Sergienko VB. Difficulties in differential diagnosis of the AL- and ATTR-cardiac amyloidosis. Case report. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):789–795. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202376

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Орлов Филипп Игоревич – лаборант-исследователь отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(922)341-84-10; e-mail: feelorlove@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2866-7141

<sup>✉</sup>Filipp I. Orlov. E-mail: feelorlove@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2866-7141

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-2675-3276

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-3233-1862

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Степанова Елена Александровна – ассистент каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7760-5858

Elena A. Stepanova. ORCID: 0000-0001-7760-5858

Суворина Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. биоинформатических и протеомных исследований ФГБУН «Институт белка». ORCID: 0000-0001-7058-4310

Mariya Yu. Suvorina. ORCID: 0000-0001-7058-4310

Амилоидоз – группа заболеваний, обусловленных отложением во внеклеточном пространстве патологического нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида. В настоящее время открыто 42 амилоидогенных белка [1], каждый из которых обладает различной степенью способности поражения органов-мишеней, что обуславливает значительные трудности в их диагностике. Тем не менее подавляющая часть всех диагнозов амилоидоза с поражением сердца приходится на AL- и TTR-формы [2].

Транстретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) можно разделить на наследственную (ATTRv) форму из-за мутации в молекуле транстретина и диккий тип (ATTRwt), в котором мутация не идентифицирована и отложение амилоида происходит ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров транстретина печенью. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстретина до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью [3]. В последнее время для сдерживания прогрессирования данной формы существуют специфические болезнью-модифицирующие препараты, которые оказываются достаточно эффективными в случае назначения на ранних стадиях развития неврологических и кардиологических проявлений [4].

Тем не менее наиболее распространенной формой (около 68% всех случаев) является амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз). Средний возраст больных составляет 40–80 лет (доля заболевания лиц моложе 40 лет не превышает 1%), мужчины и женщины подвержены риску в одинаковой мере [1, 2]. В основе амилоидогенеза при данной форме лежит формирование аномального клона плазматических клеток костного мозга, которые в большом количестве синтезируют амилоидные легкие цепи иммуноглобулинов, чаще лямбда ( $\lambda$ )-, реже каппа ( $\kappa$ )-типов, откладывающиеся в виде нерастворимых амилоидных фибрилл в тканях органов-мишеней. Увеличение концентрации белка-предшественника ( $\lambda$  или  $\kappa$ ) выше порогового значения или их токсичность могут автоматически приводить к началу фибриллогенеза [5]. Поражение сердца отмечается в 50–90% случаях и является одним из самых тяжелых клинических проявлений AL-амилоидоза. На субклеточном уровне первоначальным ответом на токсичность легких цепей является дисфункция лизосом с нарушением аутофагии, клеточной дисфункции, нарушением гомеостаза кальция и гибели клеток. Амилоидные фибриллы, обладая кардиотоксическим эффектом, связываются с поверхностью кардиомиоцитов и вызывают нарушение клеточной метаболической активности [6].

AL-амилоидоз – наиболее агрессивная форма системного амилоидоза, при этом клинические проявления амилоидного поражения миокарда зачастую неспецифичны и во многом пересекаются с другими заболеваниями сердца [7]. Как правило, AL-амилоидоз дебютирует про-

явлением сердечной недостаточности (СН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но без правильно подобранной терапии и при вовлечении в процесс других систем органов (почек, нервной системы) в течение короткого времени заболевание способно стремительно прогрессировать, являясь причиной высокого риска летальности [8]. К сожалению, к моменту постановки диагноза у больных уже отмечаются резкое снижение ФВ, бивентрикулярная (преимущественно правожелудочковая) СН, ортостатическая гипотензия, отеки нижних конечностей, асцит, кахексия. В связи с этим для снижения риска летального исхода крайне важной является ранняя диагностика по установленному алгоритму [9].

«Золотым стандартом» в диагностике и типировании амилоидоза являются инвазивные диагностические методики, которые применяются при сомнительных результатах лабораторной диагностики и сцинтиграфии [10]. Достоверный диагноз амилоидоза сердца устанавливается при гистологическом исследовании эндокардиального биоптата [11]. Для типирования амилоидоза наиболее точными являются методы масс-спектрометрии и иммуноэлектронной микроскопии, в настоящий момент труднодоступные и дорогие. Более доступно иммуногистохимическое исследование, однако для его рутинного применения также существуют технические трудности. В реальной клинической практике упор делается на лабораторные и инструментальные диагностические методы, однако в случае получения сомнительных или ошибочных результатов своевременная диагностика и лечение пациента могут временно пойти в неверном направлении, что в случае AL-амилоидоза является критическим фактором для жизни пациента.

В качестве примера приводим описание клинического случая, наглядно отражающего сложный диагностический поиск на пути к верификации диагноза AL-амилоидоза, а также стремительное течение данного заболевания. Пациентка Л., 40 лет, в октябре 2020 г. впервые поступила в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 50 м), мышечную слабость верхних и нижних конечностей, онемение и чувство жжения языка, отеки нижних конечностей, увеличение окружности живота.

Из анамнеза известно, что в декабре 2018 г. после длительного пребывания на холоде пациентка начала отмечать снижение чувствительности пальцев рук, мышечную слабость верхних конечностей, боли в локтевых и коленных суставах, по поводу чего самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты. В октябре 2019 г. впервые возникло кратковременное синкопальное состояние, которому предшествовало потемнение в глазах, приступ удушья, холодный пот. В ноябре 2019 г. пациентка отметила появление и постепенно нарастание

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шошина Анастасия Александровна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9519-7373

**Терешенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

**Сергиенко Владимир Борисович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0487-6902

**Anastasia A. Shoshina.** ORCID: 0000-0002-9519-7373

**Sergey N. Tereshchenko.** ORCID: 0000-0001-9234-6129

**Vladimir B. Sergienko.** ORCID: 0000-0002-0487-6902

отеков нижних конечностей, ввиду чего госпитализирована по месту жительства, где по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено: ФВ ЛЖ 57%, диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа, значительное повышение эхогенности миокарда, недостаточность митрального клапана (МК) 2-й степени, недостаточность аортального клапана 1-й степени, недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 2-й степени, выраженная легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии – 51,7 мм рт. ст., симметричное небольшое количество жидкости в плевральных полостях, признаки асцита. По данным электрокардиографии (ЭКГ) – синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин, снижен вольтаж ЭКГ-кривой, замедление проведения по левой ножке пучка Гиса. Во время госпитализации получала терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл),  $\beta_1$ -адреноблокатор (метопролол), антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), петлевой диуретик (фуросемид). Вынесен диагноз – «миокардит». На фоне терапии уменьшилась одышка, сохранялись отеки обеих нижних конечностей до голеностопных суставов. В январе 2020 г. амбулаторно проведена магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием, выявлены диффузные изменения структуры миокарда (как вероятные проявления амилоидоза сердца), снижение глобальной сократимости миокарда. С мая 2020 г. отмечала ухудшение состояния в виде нарастания одышки, отеков нижних конечностей. В августе 2020 г. при контрольном ЭхоКГ отмечается прогрессивное снижение ФВ ЛЖ до 40%. Выполнена биопсия прямой кишки для подтверждения амилоидного поражения. При гистологическом исследовании выявлено отложение амилоида. Проводилось типирование М-градиента сыворотки крови методом иммунофлуоресценции с панелью антител, при этом данных за парапротеинемию не выявлено. В октябре 2020 г. впервые поступила ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в связи с ухудшением состояния для диагностики и определения тактики лечения.

При поступлении состояние пациентки расценено как тяжелое. Кожные покровы синюшного оттенка, на передней грудной стенке – множественные геморрагии, периорбитальная пурпура, отеки нижних конечностей, отечность подкожной жировой клетчатки, молочных желез, набухшие вены шеи. Перкуторно – притупление легочного звука над нижними отделами легких справа, дыхание везикулярное с жестким оттенком, резко ослаблено в нижних отделах справа. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивался акцент II тона над легочной артерией, систолический шум в точках аускультации митрального и трикуспидального клапанов, диастолический шум над легочной артерией, ритм галопа, ЧСС 92 уд/мин, гипотония (артериальное давление – 80/60 мм рт. ст. на обеих руках). Язык увеличен в размерах, отечен, по боковой поверхности – отпечатки зубов (макроглоссия). Живот при пальпации безболезненный, увеличен за счет асцита, не напряжен. Печень выступает на 5 см от края реберной дуги, при пальпации гладкая, безболезненная.

В анализах крови обращало внимание повышение уровня мозгового натрийуретического пептида до 2512,8 пг/мл ( $N < 100$  пг/мл); гипокалиемия – калий 2,8 ммоль/л ( $N$  3,5–5,3 ммоль/л); повышение общего билирубина до 29,6 мкмоль/л ( $N$  1,7–20,5 мкмоль/л); лейкоцитоз до  $15,2 \times 10^9$ /л ( $N$  4,8–10,8  $\times 10^9$ /л). По результатам общего анализа мочи отмечены признаки нефротического синдрома – повышение белка мочи до 1,39 г/л (при норме лаборатор-



**Рис. 1.** Электрокардиограмма пациентки 40 лет с AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца,  $\lambda$ -вариант.

**Fig. 1.** ECG of a 40-year-old patient with AL-amyloidosis with predominant heart failure,  $\lambda$  variant.

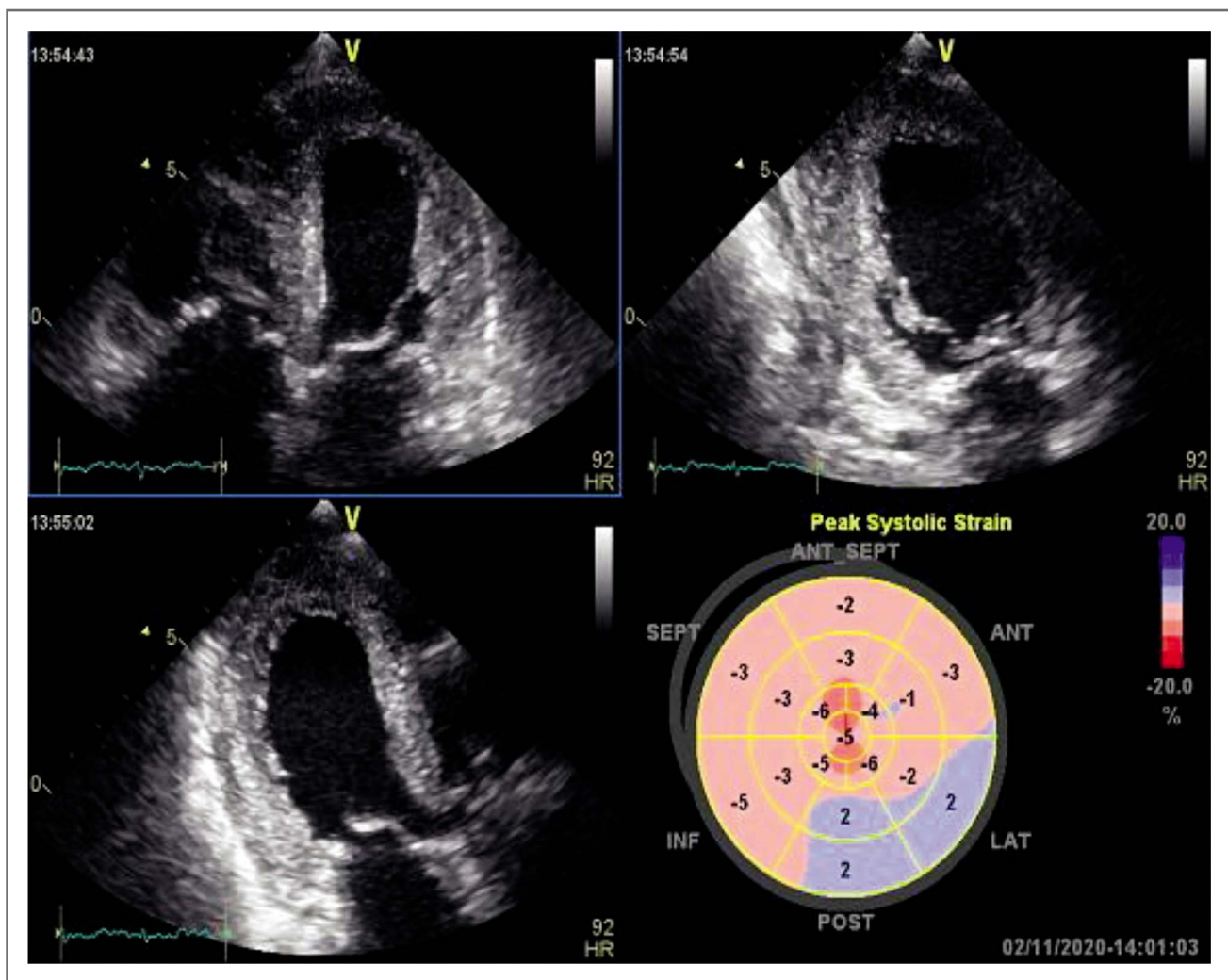
рии 0,00–0,15 г/л); лейкоцитурия до 45 лейкоцитов в 1 мкл (при норме лаборатории 0–28); эритроцитурия – эритроциты неизмененные – 202 в поле зрения. Других клинически значимых отклонений от нормы не выявлено.

На ЭКГ при поступлении зарегистрированы синусовый ритм с ЧСС 90 уд/мин, изменение предсердного компонента, передне-верхний полублок и нарушение внутрижелудочковой проводимости по передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По данным рентгенографии органов грудной клетки при поступлении признаков венозного застоя нет, отмечался умеренно выраженный диффузный пневмосклероз, в правой плевральной полости выпот с верхней границей на уровне III ребра, слева – следы выпота. При повторном исследовании спустя 7 дней: появились признаки венозного застоя в легких 1-й степени, количество выпота в правой плевральной полости после пункции, выполненной накануне, снизилось до уровня IV ребра, слева без динамики.

ЭхоКГ проводили на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid E 9 (GE) с использованием фазированного датчика M5Sc-D и матричного датчика 4V-D (трехмерный режим); размеры предсердий не увеличены, полость ЛЖ уменьшена в объеме (конечно-диастолический объем ЛЖ – 44 мл; конечно-систолический объем ЛЖ – 33 мл), утолщение межжелудочковой перегородки до 1,3–1,4 см, задней стенки ЛЖ – до 1,5 см, значительное диффузное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 24–26%), выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3-й степени. Уплотнение, ригидность створок МК с регургитацией 2-й степени, а также ТК с регургитацией 4-й степени, посткапиллярный тип легочной гипертензии (систолическое давление легочной артерии 34 мм рт. ст.; давление заклинивания легочных капилляров 29,7 мм рт. ст.). В полости перикарда визуализировалось небольшое количество свободной жидкости.

По результатам трансторакальной трехмерной ЭхоКГ: наличие гиперэхогенных включений (глубки амилоида) в области межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, передней стенки правого желудочка, первичной части межпредсердной перегородки, а также выраженная гиперэхогенность створок ТК и МК свидетельствуют об амилоидном поражении миокарда с вовлечением створок ТК и МК. По данным технологии Speckle-tracking ЭхоКГ (рис. 2): картина амилоидоза сердца с выраженным снижением глобальной продольной деформации -2,5% (норма  $< -20\%$ ) как варианта рестриктивной кардиомиопатии. В отличие от

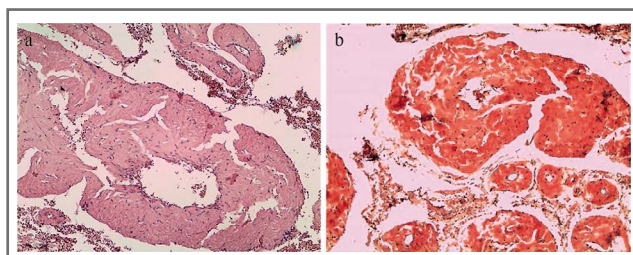


**Рис. 2.** ЭхоКГ с технологией Speckle-tracking. Показатель глобальной продольной деформации (GLS) значительно снижен – -2,5% (N<-20%).

**Fig. 2.** Echocardiography with Speckle-tracking technology. Global longitudinal strain index (GLS) significantly reduced – -2.5% (N<-20%).

других причин гипертрофии ЛЖ отложение кардиального амилоида способствует выраженному нарушению деформации миокарда во всех исследуемых направлениях – продольном, циркулярном, радиальном [11].

Предполагаемый на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных амилоидоз необходимо подтвердить морфологически, в связи с чем пациентке выполнена биопсия прямой кишки, биоптат забран с участком подслизистого слоя, что является важным для повышения вероятности обнаружения амилоида при его наличии. При гистологическом исследовании эндобиоптата на обзорной окраске гематоксилином и эозином выявлены атрофические изменения слизистой оболочки, массивные включения гомогенных эозинофильных масс, подозрительных в отношении амилоида, в мышечной пластинке слизистой оболочки и стенках сосудов подслизистого слоя. При исследовании в поляризованном свете окрашенного Конго красным препарата (проводилось при помощи микроскопа Leica DM2000; Германия) подтверждено наличие амилоида в стенках сосудов и мышечной пластинке слизистой оболочки, а также выявлены депозиты малого объема в глубоких отделах собственной пластинки слизистой

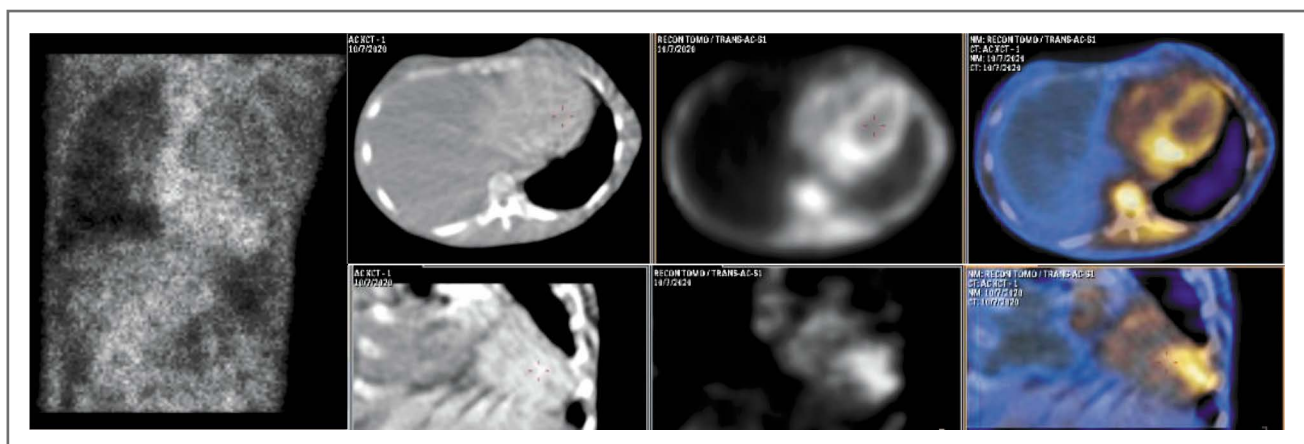


**Рис. 3.** Гистологические исследование эндобиоптата толстой кишки. Окраска гематоксилин-эозином (a) и Конго красным (b).

**Fig. 3.** Histological study of the colon endobiopate. Staining with hematoxylin-eosin (a) and Congo red (b).

оболочки, остававшиеся невидимыми на обзорной окраске (рис. 3).

После гистологического подтверждения амилоидоза необходимо его типирование для выбора правильного метода лечения, который определяет специфическую тера-



**Рис. 4.** Данные планарной сцинтиграфии, КТ, ОЭКТ и ОЭКТ/КТ пациента с верифицированным AL-амилоидозом.

Визуализируется интенсивное накопление РФП во всем миокарде ЛЖ с очагами повышенного включения в апикальных и нижних сегментах (Grade 2–3).

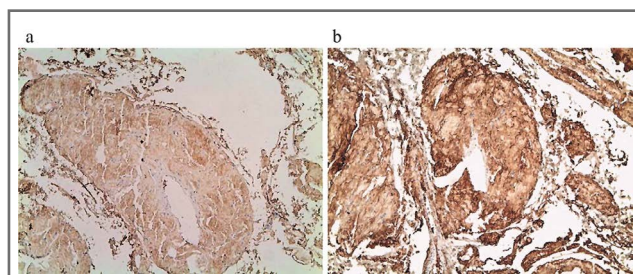
**Fig. 4.** Data of planar scintigraphy, CT, SPECT and SPECT/CT scan of a patient with verified AL-amyloidosis.

Intensive accumulation of radio pharma drug in the entire myocardium of the left ventricle with centers of increased inclusion in the apical and lower segments is visualized (Grade 2–3).

пию амилоидоза. Типирование может быть осуществлено путем дополнительного исследования гистологического материала, например при помощи иммуногистохимического исследования с использованием антител к белкам-предшественникам амилоида или путем направления материала с гистологически подтвержденным амилоидом на масс-спектрометрический анализ. Однако существует и малоинвазивный инструментальный алгоритм типирования – сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом – более доступный для крупных кардиологических центров и позволяющий верифицировать ATTR-вариант. При оценке результатов сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – ОЭКТ (рис. 4) картина не позволяла исключить ATTR-амилоидоз, поскольку визуализируется интенсивное накопление радиофармпрепарата (РФП) во всем миокарде ЛЖ с очагами повышенного включения в апикальных и нижних сегментах, соотношение накопления РФП в миокарде и в контрлатеральной зоне 2,36 (grade 2–3); очаговое накопление РФП в проекции фиброзного клапанного кольца (признак активного воспалительного процесса); минимальное накопление РФП в пуле крови (признак застойных явлений по большому кругу кровообращения).

Учитывая данные сцинтиграфии, несмотря на отсутствиеотяженного семейного анамнеза, выполнен генетический анализ на выявление вариаций в гене транстретина. Методом прямого секвенирования проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*, ответственного за развитие наследственного амилоидоза. В результате анализа патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *TTR* не обнаружено.

Таким образом, по результатам проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований имелись разногласия. С одной стороны, отсутствие легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и положительные результаты сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом указывали на наличие TTR-амилоидной кардиомиопатии, с другой стороны, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие отягощенного семейного анамне-



**Рис. 5.** Иммуногистохимическое исследование эндобиоптата прямой кишки. Преимущественно слабая (+) экспрессия Кappa light chain (clone CH15) (a) и выраженная (+++) экспрессия Lambda light chain (clone SHL53) (b).

**Fig. 5.** Immunohistochemical examination of the rectal endobioptate. Predominantly weak (+) expression of Kappa light chain (clone CH 15) (a) and pronounced (+++) expression of Lambda light chain (clone SHL53) (b).

за и отсутствие генетических мутаций в гене транстретина по данным молекулярного исследования у пациентки молодого возраста (наличие TTRwt сомнительно) ставили под сомнение наличие TTR-амилоидоза. Для окончательного установления диагноза проведены иммуногистохимическое исследование с антителами к  $\kappa$  и  $\lambda$  к легким цепям иммуноглобулинов и масс-спектрометрический анализ.

По результатам иммуногистохимического исследования (рис. 5) в депозитах амилоида отмечается рестрикция экспрессии легких цепей иммуноглобулинов с преобладанием  $\lambda$ , что характерно для AL-амилоидоза, рекомендовано сопоставление морфологической картины с результатами масс-спектрометрического анализа и результатами повторно выполненного типирования парапротеина в сыворотке крови и моче.

В результате проведенного масс-спектрометрического анализа с высокой степенью достоверности в представленных образцах (фрагментах парафинового блока и соскоба с гистологического микропрепарата с участками гистологически верифицированного амилоида) наряду с

**Таблица 1. Список идентифицированных с помощью масс-спектрометрического анализа белков****Table 1. List of proteins identified by mass spectrometric analysis**

Порог достоверности идентификации (-10lgP)	Название белка	Молекулярная масса, Да	Примечания
314,92	IGL V6	10 627	
271,57	Amyloid 6 $\lambda$ light chain region PIP	12 047	Наиболее вероятно встречаются при амилоидозе типа AL с преобладанием легких $\lambda$ -цепей иммуноглобулинов
277,93	Amyloid 6 $\lambda$ light chain region SAR	12 294	
314,85	Immunoglobulin lambda variable 6-57	12 566	
98,0	Apolipoprotein E	36 154	Неспецифические маркерные белки, входящие в состав амилоидных агрегатов
99,2	Serum amyloid P-component	25 387	

различными структурными белками идентифицированы белки, наиболее часто встречающиеся и вероятно характерные для амилоидоза типа AL (табл. 1).

Также наряду со специфическими для типа AL-фрагментами легких  $\lambda$ -цепей иммуноглобулинов с высокой степенью достоверности идентифицированы так называемые маркерные белки амилоидоза, входящие в состав амилоидных депозитов, но не определяющие тип амилоидоза (например, сывороточный амилоидный р-компонент, различные аполипопротеины и т.д.; см. табл. 1) [1]. После экстрагирования из предоставленных гистологических препаратов полученная белковая смесь подвергалась электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле (камера для вертикального электрофореза Mini Gel Tank; Thermo Fisher Scientific, США). Полученные на электрофореграмме области, соответствующие белкам, разделенным по величине молекулярной массы, вырезались из геля и подвергались процедуре независимого гидролиза в геле двумя протеазами – трипсином и протеиназой К. Гидролизаты тотального белка анализировались с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в обращенной фазе и масс-спектрометрии. Хроматограф – EASY-nLC 1000, масс-спектрометр – Orbitrap Elite (Thermo Scientific, Германия). Полученные в ходе анализа данные анализировались с помощью программы PEAKS Studio-7.5 [Bionformatics Solutions Inc. (BSI), Канада]. Величина порога достоверности идентификации (-10lgP)  $\geq 20$ .

В итоге, несмотря на первоначально полученные отрицательные результаты иммунофиксации сыворотки крови и сомнительные данные остеотропной скинтиграфии миокарда, установлен следующий диагноз – «системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, поражением желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи, почек. Хроническая СН IIБ стадии, III функционального класса по NYHA». При ретроспективном анализе полученные данные скинтиграфии миокарда расценены как проявление диффузного некроза миокарда, наиболее выраженного в апикальном сегменте ЛЖ и свидетельствующего о наступлении терминальной стадии основного заболевания. К сожалению, пациентке не проводился анализ крови на тропонин, однако в мировой литературе имеется публикация с описанием подобного случая течения AL-амилоидоза в терминальной фазе с уровнем тропонина Т 273,4 нг/мл (N 0–14), NT-ProBNP 23 000 пг/мл (N 0–88), ФВ ЛЖ 23%, значением HCl 1,65 и Grade 2 у пациента, скончавшегося через 2 мес после выписки [12].

Таким образом, с учетом выявления AL-типа амилоидоза пациентка выписана из стационара и направлена на консультацию в центр гематологии с целью подбора химиотерапии. Гематологом назначена химиотерапия в виде комбинации двух противоопухолевых препаратов в сочетании с глюкокортикостероидом (циклофосфамид 400 мг + бортезомиб 2 мг + дексаметазон 20 мг). Однако, несмотря на проводимую терапию, прогрессировали СН, кахексия, сохранялась стойкая рефрактерность к проводимой терапии, и в течение месяца пациентка скончалась.

### Заключение

Представленное описание сложного диагностического пути подтверждает, что современная диагностика амилоидоза помимо морфологической верификации должна включать в себя типирование амилоида, поскольку именно тип главным образом определяет дальнейшую тактику специфического лечения и прогноз заболевания. К сожалению, на сегодняшний день не существует единственного метода лабораторной или инструментальной диагностики, который бы обладал 100% специфичностью и чувствительностью в типировании амилоидоза. Данные иммуногистохимического анализа могут давать ложноотрицательный или ложноположительный результат. При проведении скрининга на моноклональную секрецию обязательно проведение не только электрофореза белков, но и иммунофиксации к/л свободных легких цепей иммуноглобулинов. Не следует избегать повторного лабораторного обследования пациентов в случае сохранения подозрений на AL-амилоидоз даже при наличии первичного негативного результата исследования. Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях моноклональная гаммапатия неопределенного значения может присутствовать и у пациентов с АТГР-кардиомиопатией, усложняя постановку диагноза. Во избежание диагностических ошибок при наличии сомнений не следует ограничиваться только теми методами, которые имеются в непосредственном доступе, а следует искать возможности для проведения максимально полного перечня исследований, позволяющих установить тип амилоида: иммуногистохимическое исследование, масс-спектрометрия, генетические исследования.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МК – митральный клапан

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

СН – сердечная недостаточность

ТК – трикуспидальный клапан

ФВ – фракция выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

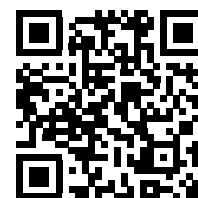
(А)TTR – транстиретиновый амилоидоз

AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022;29(4):213-9. DOI:10.1080/13506129.2022.2147636
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84. DOI:10.1136/hrt.2009.190405
- Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004
- Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14-26. DOI:10.1097/WCO.0000000000000289
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.053
- Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460-6. DOI:10.1093/ndt/gfy291
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020;136(23):2620-7. DOI:10.1182/blood.2020006913
- Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-19. DOI:10.1146/annurev-med-052918-020140
- Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):388-400. DOI:10.1159/000508287
- Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., и др. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):94-100 [Sergienko VB, Tereshchenko SN, Ansheles AA, et al. Nuclear imaging in the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):94-100 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl. 2):s30-s35. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Zeng Y, Poterucha TJ, Einstein AJ, et al. False positive technetium-99m pyrophosphate scintigraphy in a patient with cardiac amyloidosis light chain: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(17):e25582. DOI:10.1097/MD.00000000000025582

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2023



OMNIDOCTOR.RU