

Клиническое наблюдение сочетания диффузного альвеолярно-септального варианта поражения легких и амилоидной кардиомиопатии при системном AL-амилоидозе в пожилом возрасте

А.Ю. Третьяков¹, С.П. Захарченко¹, В.А. Третьякова², О.В. Ермилов¹, С.А. Шеховцов³, Р.Р. Хабибулин³, К.С. Алейникова¹, В.С. Дан¹, Н.А. Лешева⁴

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия;

⁴ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Белгород, Россия

Аннотация

Представлено редкое наблюдение системного AL-амилоидоза с дебютом в пожилом возрасте, сопровождавшегося диффузным альвеолярно-септальным поражением легких и медиастинальной лимфаденопатией в сочетании с амилоидной кардиомиопатией при отсутствии нарушения функции почек и печени.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, амилоидная кардиомиопатия, диффузный альвеолярно-септальный легочный амилоидоз.

Clinical observation of a combination of diffuse alveolar-septal pulmonary lesion and amyloid cardiomyopathy in systemic AL-amyloidosis in the elderly

A.Yu. Tret'yakov¹, S.P. Zakharchenko¹, V.A. Tret'yakova², O.V. Ermilov¹, S.A. Shekhovtsov³, R.R. Khabibulin², K.S. Aleinikova¹, V.S. Dan¹, N.A. Leshcheva⁴

¹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia;

⁴Tuberculosis dispensary, Belgorod, Russia

A rare observation of systemic AL-amyloidosis with a debut in old age, accompanied by diffuse alveolar-septal lesion of the lungs and mediastinal lymphadenopathy in combination with amyloid cardiomyopathy in the absence of pathology of kidney and liver function.

Keywords: AL amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, diffuse alveolar-septal pulmonary amyloidosis.

ДД – диастолическая дисфункция
КДР – конечный диастолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие

ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

Амилоидоз является редким (орфанным) заболеванием, этим определяется особый интерес к необычным формам и вариантам его течения. Согласно последним рекомендациям Комитета по номенклатуре Международного общества амилоидоза (ISA, 2016), болезнь у человека формируют 36 внеклеточных фибриллярных белков, 15 из них определяют системный вариант заболевания, 19 – локальный, и еще два – AL-амилоидоз и амилоидоз, ассоциированный с отложением тяжелых цепей иммуноглобулинов, – смешанную, локальную и системную формы процесса [1]. Понятия «локальный» (местный) и «системный» амилоидоз предполагают, помимо факта вовлечения соответственно одного или сразу нескольких органов, главное дополнение: признак совпадения места продукции белка-предшественника и отложения амилоидных фибрилл – для локального варианта («амилоидоз *in situ*»), и пространственную отдаленность данных процессов, когда речь идет о системном амилоидозе. В последнем случае всегда соблюдается правило последовательности событий: синтез исходного белка, например, в костном мозге или печени, поступление его растворимой формы в плазму (системный кровоток) и лишь затем отложение фибрилл в конкретных органах [2–6].

Среди системных форм в популяции европейцев наибольшую распространенность имеет AL-амилоидоз с по-

казателем вероятности новых случаев заболевания за год 3–12,8 на 1 млн населения, причем мужчины болеют несколько чаще женщин (среднее соотношение 1,1:1–1,3:1) [7, 8].

Наиболее часто повреждаемыми органами при AL-амилоидозе являются почки (60–74%), сердце (50–60%), печень (с так называемой холестатической гепатопатией; 25–27%), периферическая (20–22%) и вегетативная нервная система (15–18%), мягкие ткани (макроглоссия – 15%, периорбитальная пурпура – 10%) [9–11]. Результаты исследований амилоидоза в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова свидетельствуют о преобладании в структуре амилоидоза патологии почек, сердца, центральной и периферической нервной системы [12, 13]. В Mayo Clinic (США) среди 474 пациентов с AL-формой за период 1981–1992 гг. наиболее значимыми клиническими проявлениями болезни были амилоидная нефропатия (28%), застойная сердечная недостаточность (17%) и периферическая нейропатия (17%) [14].

Легкие при амилоидозе изолированно вовлекаются очень редко с формированием одной из трех клинических форм: диффузной альвеолярно-септальной, узловой (самой частой в этом списке) и трахеобронхиальной. Еще реже поражаются внутригрудные лимфатические узлы,

плевры и диафрагма. Альвеоларно-септальная форма возможна при любом системном варианте, но наиболее типична для AL-амилоидоза [15, 16].

В клиническом проявлении, по результатам исследования J.D. Road и соавт. (1985), альвеоларно-септальная и узловая формы, даже при обширном распространении, у 64% больных могут не иметь каких-либо специфических пульмонологических симптомов, обнаруживаясь случайно при рентгенологическом исследовании. Однако возможно присутствие рецидивирующего кашля, кровохарканья, повторных пневмоний. Кровохарканье в ситуации легочного амилоидоза объясняется спонтанным расслаиванием (диссекцией) инфильтрированных амилоидом легочных артерий малого и среднего калибра [17].

Рентгенологическая картина, вне зависимости от формы легочного амилоидоза при AL-типе, бывает представлена одним из следующих вариантов: диффузным ретикулярным (около 33%), ретикуло-нодулярным (около 23%) или нодулярным. Кроме того, возможен изолированный рецидивирующий односторонний или двусторонний плевральный выпот (примерно у 29%), утолщение плевры (1–3%) и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В случае сопутствующего поражения сердца к этим симптомам добавляются признаки легочной венозной гипертензии.

Патология легких влияет на прогноз при AL-амилоидозе только у одного из 12 больных, а в качестве фактора тандатогенеза она выступает лишь в 10% случаев [14]. Это связано с частым присутствием при легочном поражении еще и амилоидной кардиомиопатии: легочный амилоидоз является лишь маркером амилоидной инфильтрации миокарда, которая в умеренной и тяжелой форме свойственна 92% больных с AL-формой [14, 18]. Иначе говоря, сердечный амилоидоз далеко не всегда допускает аналогичные изменения в легких, но факт поражения последних у подавляющего большинства пациентов служит указанием на наличие амилоидной кардиомиопатии. В свою очередь, именно амилоидная кардиомиопатия служит главным условием низкой выживаемости этих пациентов.

В соответствии с консенсусом Международного общества амилоидоза (Рим, 2010) амилоидоз сердца диагностируется при наличии средней толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) в диастолу по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) >12 мм в отсутствие других причин, вызывающих гипертрофию, а также росте NT-proBNP >332 нг/л (при отсутствии почечной недостаточности или фибрилляции предсердий). Оценка NT-proBNP (пороговое значение – 332 нг/л, BNP –

100 нг/л) и сердечных тропонинов (пороговое значение – 0,035 мкг/л) позволяет формировать три класса риска (стадии болезни). О высоком риске (стадия III) свидетельствует увеличение обоих биомаркеров, о промежуточном риске (этап II) – увеличение только одного из них и о низком (стадия I) – нормальные значения обоих биомаркеров [19].

Традиционные электрокардиографические (ЭКГ-) признаки амилоидоза сердца включают низкий вольтаж комплексов QRS со значениями <5 мм в отведениях от конечностей, <10 мм в прекардиальных отведениях, наличием в них псевдоинфарктных изменений. Кроме того, в последнее время доказана высокая частота присутствия расщепленного комплекса, типа R_sR' , при отсутствии расширения QRS (подобная морфология QRS бывает и при иных кардиомиопатиях). Такая морфология служит указанием на менее благоприятный прогноз, чем не деформированные QRS [20]. К числу других ЭКГ-проявлений амилоидоза относятся блокады атриовентрикулярного проведения, фибрилляция предсердий (примерно 15%), блокады ножек пучка Гиса и желудочковые тахикардии (5%). 24-часовая ЭКГ позволяет доказать отсутствие variability сердечного ритма как проявление вегетативной дисфункции и бессимптомные желудочковые/суправентрикулярные аритмии, встречающиеся более чем у 75% пациентов. Трансторакальная ЭхоКГ, помимо увеличения толщины стенок ЛЖ, позволяет выявить феномен «блестящего, пятнистого» миокарда, появляющегося в силу большей эхогенности амилоидных масс среди сохранившихся мышечных волокон, уменьшение ЛЖ и рост значений размера левого предсердия (ЛП) из-за затрудненного его опорожнения при диастолической ригидности ЛЖ. В финале формируется рестриктивный вариант диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ.

Клиническое наблюдение посвящено описанию случая AL-амилоидоза в пожилом возрасте, при котором наибольшие изменения имелись в легких и сердце, тогда как функция почек и печени оставалась не нарушенной.

Большой Я., 74 лет, поступил в пульмонологическое отделение 26 октября 2016 г. с жалобами на малопродуктивный кашель с мокротой слизистого характера, больше в утренние часы, одышку смешанного типа при ходьбе, отеки стоп и лодыжек. Пациент не курит, алкоголем не злоупотребляет. Из перенесенных заболеваний: детские инфекции, в возрасте 11 лет перенес гепатит А; в 20 лет – аппендэктомия, в 34 года – язвенная болезнь желудка, эндоскопическое исследование 5-летней давности свидетельствовало о рубце на передней стенке антрального отдела. Аллергия на пчелиный яд. В анамнезе заболевания – указание на онемение пальцев рук в холодное время года в течение последних трех лет. Считает себя больным на протяжении полутора лет, когда появились малопродуктивный кашель, одышка, боль в нижней половине грудной клетки при глубоком вдохе и кашле, отеки ног. Лечился в пульмонологическом отделении по поводу предполагаемой двусторонней пневмонии с локализацией в базальных отделах. В связи с отсутствием клинико-рентгенологической динамики на фоне трехнедельного курса антимикробной терапии направлен в фтизиатрический стационар; после месячного обследования и отрицательных результатов полимеразной цепной реакции на микобактерии в мокроте и крови диагноз туберкулеза исключен. С осени 2016 г. состояние

Сведения об авторах:

Захарченко Светлана Петровна – к.м.н, доц. каф. факультетской терапии НИУ БелГУ

Жернакова Нина Ивановна – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии НИУ БелГУ

Третьякова Виктория Андреевна – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН

Ермилов Олег Владимирович – аспирант каф. факультетской терапии НИУ БелГУ

Шеховцов Сергей Александрович – зав. рентгенологическим отд-нием Белгородской ОКБ Святителя Иоасафа

Хабибулин Руслан Равильевич – зав. патологоанатомическим отд-нием Белгородской ОКБ Святителя Иоасафа

Алейникова Ксения Сергеевна – аспирант каф. факультетской терапии НИУ БелГУ

Лещёва Наталья Антоновна – зам. гл. врача по клинико-экспертной работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер»

Дан Виталий Сергеевич – аспирант каф. факультетской терапии НИУ БелГУ

Контактная информация:

Третьяков Андрей Юрьевич – д.м.н, проф. каф. факультетской терапии НИУ БелГУ; тел.: +7(910)228-69-95; e-mail: opensource2007@yandex.ru

Суточное (24-часовое) мониторирование ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС днем 93–121 уд/мин (средняя – 103 уд/мин), ЧСС ночью 85–102 уд/мин (средняя – 87 уд/мин), суправентрикулярные экстрасистолы, в том числе блокированные, всего 521, равномерно распределены в течение суток (максимально – 71 в час), куплетов – 37, пароксизмы синусовой тахикардии – 6 эпизодов (4 днем, 2 ночью) с 4–15 комплексами и ЧСС 108–111 уд/мин, полиморфные желудочковые экстрасистолы, всего 173, куплетов – 7; 9 эпизодов (8 днем, 1 ночью) неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии с ЧСС 156–183 уд/мин.

Рентгенография костей свода черепа и костей таза: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства: печень не увеличена (длина правой доли 12,2 см, левой – 6,4 см), эхоструктура печени диффузно неоднородна, желчный пузырь 11,8×3,1 см, стенки до 3 мм; поджелудочная железа 2,6×1,8×2,4 см, контуры четкие ровные, эхогенность повышена, эхоструктура диффузно не однородна; селезенка не увеличена; правая почка 10,9×4,2 см, паренхима – 15 мм, левая почка 10,1×4,5 см, паренхима – 14 мм, кисты синуса правой почки; небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза.

Стерильная пункция: количество плазматических клеток – 4,3%.

Общий анализ крови: эритроциты $4,12 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 124 г/л, лейкоциты $4,8 \cdot 10^9/л$: гранулоциты 80,8%, лимфоциты 15,4%, моноциты 3,8%. СОЭ 22 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет желтый, pH 4,5, плотность 1,012, белок – нет, эпителиальные клетки 1–2 в п/з, лейкоциты 5 в п/з, эритроциты 0.

Биохимические анализы крови: уровень общего белка 50,8 г/л, билирубина 11,1 мкМ/л, креатинина 59,2 мкМ/л, мочевины 7,7 мМ/л, холестерина 5,63 мМ/л, глюкоза 5,3 мМ/л, аспаратаминотрансфераза 21,5 Ед/л, аланинаминотрансфераза 17,4 Ед/л, натрий 133,5 мМ/л, калий 5,03 мМ/л, витамин В₁₂ – 848 пг/мл (норма 190–663 нг/мл), сывороточное железо 11,0 мкМ/л, общий кальций сыворотки крови 2,51 мМ/л. Экспресс-тест на тропонин I отрицательный. Тесты на ВИЧ, RW, HbsAg и AntiHCV отрицательные.

Анализ мокроты на микобактерии туберкулеза и иные кислотоустойчивые микроорганизмы – с трехкратно отрицательным результатом.

Для конкретизации варианта поражения легких выполнены диагностическая торакотомия и биопсия легочной ткани.

Результаты гистологического исследования (рис. 3): диффузно-очаговые отложения конго-позитивных аморфных масс в межальвеолярных перегородках и периваскулярных зонах. Иммуногистохимическое окрашивание, выполненное с помощью панели антител против четырех основных белков амилоидных фибрилл, показало сильную диффузную иммунореактивность к легким цепям иммуноглобулинов (λ-тип).

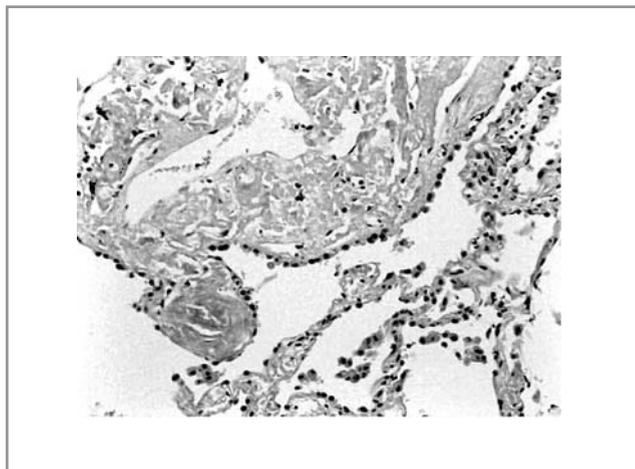


Рис. 3. Гистологическое исследование ткани легкого (см. объяснение в тексте).

Последующее лечение состояло в снижении выраженности сердечной недостаточности (инфузия фуросемида 40 мг/сут N 17, диурвер 5 мг/сут N 4, верошпирон 100 мг/сут N 21, эналаприл 2,5 мг/сут N 21), гепарин 10 тыс. Ед/сут N 10, кислородная терапия. После улучшения состояния направлен в клинику им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для проведения специфической терапии амилоидоза.

Заключение

Таким образом, системный AL-амилоидоз с дебютом в пожилом возрасте и преимущественным вовлечением легких и сердца в нашем случае имел необходимые атрибуты, свойственные данной локализации процесса: диффузное поражение легочной ткани (диффузный альвеолярно-септальный вариант) с редкой (не более 6–8% в таких случаях) паратрахеальной и бифуркационной лимфаденопатией; амилоидную кардиомиопатию с атриомегалией, значительным утолщением стенок ЛЖ при отсутствии системной артериальной гипертензии, но имеющим изменением клапанного аппарата (со 2-й степенью митральной и 1-й степенью аортальной недостаточности), рестриктивный тип ДД ЛЖ, малоамплитудные комплексы QRS в стандартных и грудных отведениях, ЭКГ-имитацию переднеперегородочного повреждения ЛЖ, нарушение внутривентрикулярной проводимости и сердечного ритма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Выражаем искреннюю признательность профессору кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова В.А. Варшавскому за оказанную помощь в гистологическом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermarck P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209–13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986
- Козловская Л.В., Рамеев В.В. Амилоидоз. В кн.: Мухин Н.А., редактор. Нефрология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-

Медиа, 2009. С. 272–87 [Kozlovskaya LV, Rameev VV. Amyloidosis. In: Mukhin NA, editor. *Neфроlogiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 272–87 (In Russ.)].

- Козловская Л.В., Рамеев В.В. Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза: Клинические рекомендации. М., 2014. [Kozlovskaya LV, Rameev VV. Diagnostika i lechenie AA- i AL-amiloidza: Klinicheskie

- rekomentatsii [Diagnosis and treatment of AA and AL amyloidosis: Clinical guidelines]. Moscow, 2014 (In Russ.).
4. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. *Урология и Нефрология*. 2012; Спецвыпуск «Актуальные вопросы нефрологии»: 6-15 [Rameev VV, Kozlovskaya LV. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Urologiya i Nefrologiya*. 2012; Special issue "Aktual'nye voprosy nefrologii": 6-15 (In Russ.)].
 5. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255:159-78. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01262.x
 6. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29:1924-33. doi: 10.1200/jco.2010.32.2271
 7. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *Kidney Dis*. 2016;2:10-9. doi: 0.1159/000444206
 8. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, Dzung J, Banyersad SM, Wechalekar AD, Whelan CJ, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161:525-32. doi: 10.1111/bjh.12286
 9. Fikrle M, Paleček T, Kuchynka P, Němeček E, Bauerová L, Straub J, Ryšavá R. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor et Vasa*. 2013;55(1):e60-e75. doi: 10.1016/j.crvasa.2012.11.018
 10. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053
 11. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1924-33. doi: 10.1200/jco.2010.32.2271
 12. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Жданова Е.А. и др. Кардиоренальные взаимосвязи при системном амилоидозе. *Терапевтический архив*. 2013;6:51-9 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Zhdanova EA, et al. Cardiorenal interrelations with systemic amyloidosis. *Ter Arkh*. 2013;6:51-9 (In Russ.)].
 13. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Сафарова А.Ф. Амилоидоз сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011;20(5):44-50 [Zhdanova EA, Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV, Safarova AF. Amyloidosis of the heart. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2011;20(5):44-50 (In Russ.)].
 14. Berk JL, O'regan A, Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(02):155-66. doi: 10.1055/s-2002-25304
 15. Khor A, Colby TV. Amyloidosis of the Lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(2):247-54. doi: 10.5858/arpa.2016-0102-ra
 16. Pitz MW, Gibson IW, Johnston JB. Isolated pulmonary amyloidosis: Case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 2006;81(3):212-3. doi: 10.1002/ajh.20518
 17. Road JD, Jacques J, Sparling JR. Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and medial dissection of pulmonary arteries. *Am Rev Resp Dis*. 1985;132:1368-70.
 18. Ferris HW. Amyloidosis of lungs and heart. *Am J Path*. 1936;12:701-18.
 19. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051
 20. Perlina S, Salinaro F, Cappelli F, Perfetto F, Bergesio F, Alogna A, Mussinelli R, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, Palladini G, Merlini G. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2156-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.097

Поступила 28.06.2018