



ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Кафедра госпитальной терапии института клинической медицины



Системный амилоидоз с поражением миокарда: трудности диагностики

Доцент кафедры госпитальной терапии, к.м.н. Яковлева Е.В.

Доцент кафедры госпитальной терапии, к.м.н. Волошинова Е.В.



Научно-практическая конференция
«Избранные вопросы кардиологии, ревматологии и нефрологии.
Посвящена памяти профессора А.И. Дядыка».
Донецк, 24.04.2026



Амилоидоз

- Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. 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].

1. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387(10038):2641- 54.

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): p. 215-219.

Основные формы системного амилоидоза

- Среди всех форм системного амилоидоза в терапевтической практике чаще встречаются **AA-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 дискразиях, включая множественную миелому.
- **ATTR-(транстиретиновый) амилоидоз** также является системной формой амилоидоза. Белок-предшественник - транстиретин (белок, транспортирующий тироксин и ретинол) при наличии мутаций в его молекуле при семейных формах или возрастных нарушениях секреции его тетрамеров.

Системный ATTR- амилоидоз

- До недавнего времени считалось, что на территории России **ATTR- амилоидоз** не встречается. Однако после внедрения в рутинную практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретина сотрудниками клиники им. Е.М. Тареева было продемонстрировано, что ATTR-амилоидоз встречается в России с частотой, близкой к среднеевропейской 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 [1].

Клиническое наблюдение

- Пациентка П., 56 лет, при первом обращении к участковому терапевту предъявляла жалобы на одышку при ходьбе в умеренном темпе, слабость, быструю утомляемость. Симптомы были расценены как проявления постковидного синдрома (перенесла SARS-CoV-2 за 2 месяца до обращения за медицинской помощью).

Анамнез жизни

Наследственность: отец умер в возрасте 74 лет от сердечно-сосудистой патологии (заболевание указать не может).

Перенесенные заболевания: в 30 лет холецистэктомия; в 54 года диагностирована полинейропатия, двусторонний карпальный туннельный синдром, проведено оперативное лечение; SARS-CoV-2 2 месяца назад.

Гинекологический анамнез: роды – 1, менопауза с 56 лет.

Вредных привычек, профессиональных вредностей нет.

Клиническое наблюдение

- Через 4 месяца от дебюта ХСН одышка стала возникать при ходьбе на 100 м и в ночное время; появились отеки на ногах. При обследовании в ЦРБ выявлена легочная гипертензия (СДЛА 60 мм рт.ст.), регургитация на трикуспидальном клапане, повышение Д-димера до 900 нг/мл (при норме 0-550 нг/мл). Диагностирована ТЭЛА; назначены ривароксабан 20 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 5 мг.
- Из-за отсутствия эффекта от лечения через 2 месяца пациентка госпитализирована в Областную клиническую больницу, где при обследовании исключены ТЭЛА, миокардит, ИБС. Диагностирована кардиомиопатия (КМП) неуточненного генеза как причина ХСН.

Клиническое наблюдение

В последующие 3 месяца на фоне проводимой терапии периндоприлом 4 мг, бисопрололом 2,5 мг, спиронолактоном 100 мг, торасемидом 5 мг наблюдалась положительная динамика - уменьшилась выраженность одышки, купирован отечный синдром.

ЭхоКГ-динамика за период с 6 по 9 месяц заболевания: увеличение ИММ ЛЖ с 97 до 122 г/м² (М-режим), небольшое утолщение передней стенки правого желудочка (ПЖ) до 0,55 см.

Клиническое наблюдение

период с 9 по 17 месяц от дебюта ХСН

- Беспокоит зябкость стоп, жжение в пальцах кистей рук и ног, боли в икроножных мышцах при ходьбе. Следует отметить, что снижение болевой и тактильной чувствительности по типу «перчаток» и «носков», наблюдалось и ранее, но было менее выражено. Неврологом диагностирована дисметаболическая сенсорно-моторная полинейропатия.
- Эпизоды диареи, снижение массы тела на 30 кг.
- Ортостатическая артериальная гипотензия эпизодическая, а затем стойкая (САД 80-90 мм рт.ст.).
- Прогрессирование ХСН, рефрактерность к терапии, в связи с чем повторно госпитализирована в Областную клиническую больницу.

Клиническое наблюдение

- Перiorбитальная кожная пурпура - «глаза енота»
- ХМ ЭКГ: преходящая АВ блокада 2 степени
- ЭхоКГ: за период с 9 по 17 месяцев наблюдения увеличение ИММ ЛЖ с 122 г/м² **до 201 г/м²** (М-режим), утолщение передней стенки правого желудочка (ПЖ) с 0,55 до **0,83 см**, МЖП с 1,1 до **2 см**, увеличение правого предсердия с 3,85 до **4,46 см**, уменьшение КДР ЛЖ с 4,9 **до 3,9 см**.
- Впервые выявлена протеинурия 1г/л



Результаты лабораторного и инструментального обследования

	6 мес от дебюта ХСН	9 мес от дебюта ХСН	17 мес .от дебюта ХСН
Протеинурия (г/л)	отсутствует	Следы	1
Белок с/к (г/л)	60,3	61,7	53,8
Альбумин с/к (г/л)	37	38,1	37,7
Креатинин (мкмоль/л)	72,4	87,1	101
С – реактивный белок (мг/л)	1,9	17,32	21,7
Кортизол, нмоль/л (N 150/660)			659 / 417
NTproBNP, пг/мл	156,4	—	2259,9 ↑↑↑
Rg / КТ органов грудной клетки	Интерстициальные, застойные изменения в легких, двусторонний плевральный выпот.	Интерстициальные, застойные изменения в легких, двусторонний плевральный выпот	Застойные легкие, правосторонний плевральный выпот
УЗИ / КТ органов брюшной полости	Двусторонний плевральный выпот. Состояние после холецистэктомии.	Двусторонний плевральный выпот.	Инфильтрация клетчатки брюшной полости. Минимальное количество жидкости в брюшной полости.
ХМ ЭКГ (особенности)	Ритм синусовый с ЧСС 47 – 80. Редкие ЖЭ смешанного типа.	Синусовая брадикардия во время сна. Вариабельность сердечного ритма резко снижена.	3950 эпизодов АВ блокады II степени с периодикой Венкебаха (1560 эпизодов) и без периодики. Вариабельность сердечного ритма резко снижена.

Показатели эхокардиографии за период наблюдения

Показатели эхокардиографии	4 мес. от дебюта XCH	6 мес. от дебюта XCH	9 мес. от дебюта XCH	17 мес от дебюта XCH
ИММ (<95г/м)		97	122↑	201↑↑↑
ФВ (55–65 %)	68	66	62	68,7
СДЛА (до 29 , мм рт.ст.)	60	55	44	58
КДР ЛЖ (3,9-5,3 мм)		5,1	4,9	3,9
Толщина ЗСЛЖ (0,8 – 1,1 см)		1,0	1,1	1,8↑↑↑
Толщина МЖП (0,8 – 1,0 см)		1,0	1,1	2,0↑↑↑
Толщина ПСПЖ (<0,6 см)		0,5	0,55	0,83↑↑
ЛП (1,9-4,0 см)		3,7	3,8	4,05↑
ПП (1,9-4,0 см)		3,75	3,85	4,46↑↑

ОБСУЖДЕНИЕ

- КМП рестриктивного типа с сохраненной ФВ, неоднородной структурой миокарда и рефрактерной ХСН, нарушением проводимости
- Двусторонний синдром карпального канала
- Ортостатическая артериальная гипотензия
- Моторная диарея с потерей массы тела
- Протеинурия
- Периорбитальная кожная пурпура

~~КМП
неясного
генеза~~

**СИСТЕМНЫЙ
АМИЛОИДОЗ**

ОБСУЖДЕНИЕ

- С целью исключения AL-амилоидоза в рамках множественной миеломы исследовался M-градиент крови и мочи (результат отрицательный), выполнена стерильная пункция: костный мозг нормоклеточный, плазматизация 1%. 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 амилоид не выявлен. Принимая во внимание появление значимой протеинурии, была запланирована нефробиопсия.
- На второй день пребывания в нефрологическом отделении пациентка 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, почек ХБП 3ст., желудочно-кишечного тракта, соматической и автономной нервной системы. Относительная недостаточность МК и ТК III ст. Легочная гипертензия 2ст.

Осложнения основного заболевания: Н II с сохранной ФВ. ФК 4 по NYHA. Асцит, двусторонний плевральный выпот. Преходящая АВ блокада II степени 1 и 2 типа. Асистолия.

Сопутствующие заболевания: Ретикулярный варикоз нижних конечностей. Генерализованный остеоартроз, двусторонний гонартроз, артроз кистей R 2ст.hallux valgus с 2-х сторон

Фоновые. 1.Дорсопатия. Вертеброгенная цервико-брахиалгия справа. Стойкий умеренно выраженный болевой синдром. Хронический билиарный панкреатит. Хронический гастрит. Долихосигма. Дивертикулы сигмовидной кишки. Геморрой. Миома матки в постменопаузе. Кисты шейки матки. Киста левой почки. Дислипидемия. Гиперурикемия. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Патолого-анатомический диагноз код по МКБ-Х М 85.8

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 почек.

Осложнения основного заболевания: Хронический интерстициальный нефрит. Двусторонний плевральный выпот (справа 750 мл, слева 250 мл). Острое венозное полнокровие внутренних органов. Паренхиматозная дистрофия.

Сопутствующие заболевания: Долихосигма. Дивертикулы сигмовидной и прямой кишки. Субсерозная фибромиома матки. Хронический атрофический гастрит.

Макропрепараты



Сердце. Множественные желтоватые прослойки (отложения масс амилоида)



Левый желудочек сердца с гипертрофией стенки

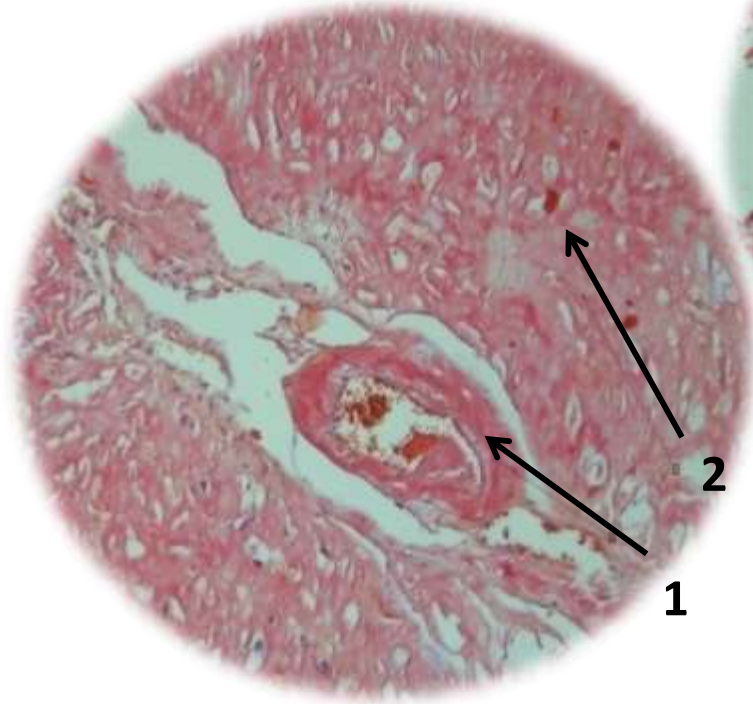


Кишечник утолщенные, плотные складки.

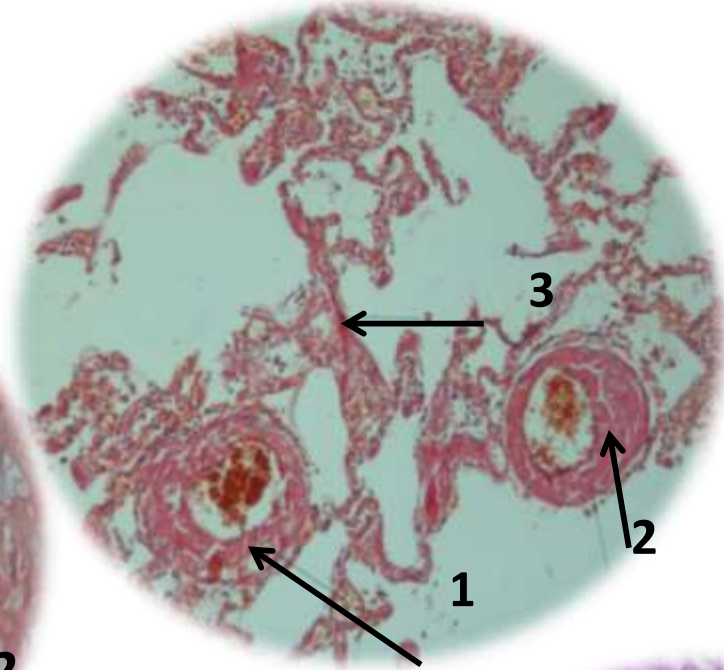


Легкое. Пористая структура ткани, стрелкой указана утолщенная междольковая перегородка

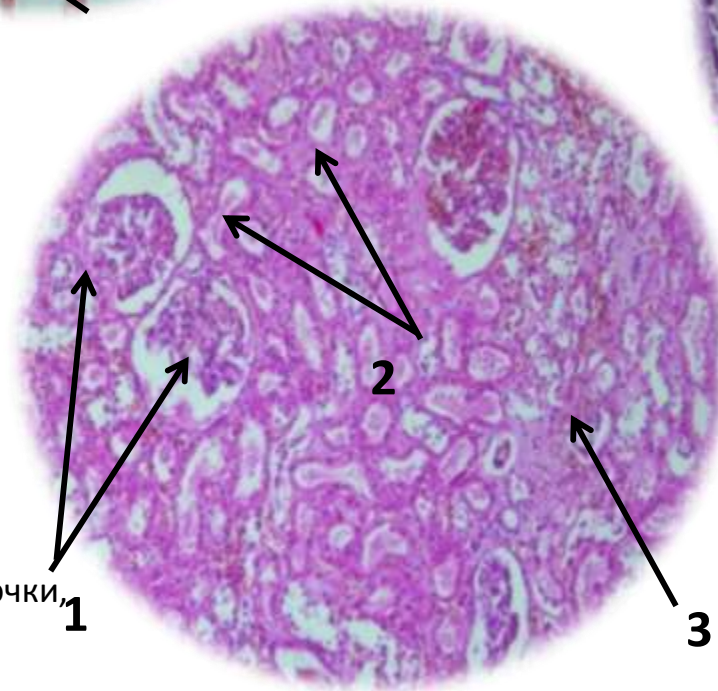
Микропрепараты



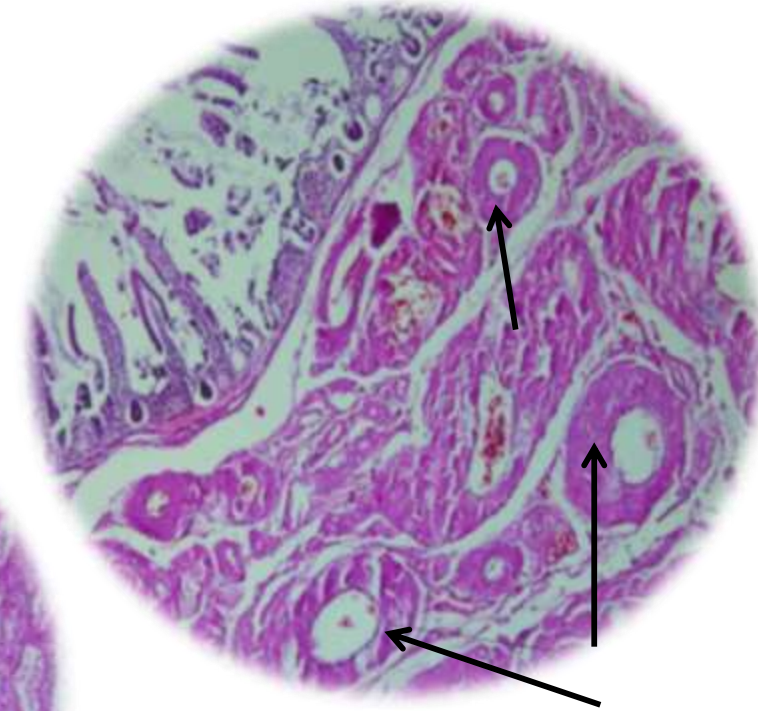
Сердце, Конго- красный, x20 :
1 - отложения масс амилоида в стенке мелкой артерии миокарда,
2- отложения масс амилоида в миокарде (бурое - амилоид)



Легкое, конго- красный, x20 : 1,2- отложение масс амилоида в стенках мелких артерий, стрелка 3 - отложение амилоида в межальвеолярной перегородке



Почки, Г/Э × 10: 1 - склерозированные клубочки,
2 - канальца - острые изменения по типу белковой дистрофии и некроза отдельных клеток, 3 - склероз стромы



Тонкий кишечник, гематоксилин/эозин, x20.
Стрелками указаны отложения масс амилоида во многих сосудах подслизистой основы

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 AA-амилоидоза. Следовательно, дифференциальная диагностика должна быть проведена между AL- и ATTR-амилоидозом.

AL - амилоидоз



ATTR-амилоидоз

- Дебютом амилоидоза у обсуждаемой пациентки явилась прогрессирующая дистальная симметричная полинейропатия, включавшая двусторонний синдром карпального канала. Патология нервной системы длительное время рассматривалась как сопутствующее заболевание, однако при отсутствии сахарного диабета, злоупотребления алкоголем, отсутствии 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.

AL - амилоидоз



ATTR-амилоидоз

- Поражение нервной системы наблюдается у 17-35% больных AL-амилоидозом и практически у всех пациентов с наследственной амилоидной полинейропатией разных типов, включая ATTR, при этом **двусторонний синдром карпального канала характерен для ATTR-амилоидоза [1,2,3].**

1. 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.

2. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клин фармакол тер 2020;29(1):13-24.

3. 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.

AL - амилоидоз



ATTR-амилоидоз

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** [1,2]. Для пациентов с ATTR-амилоидозом 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 [3]). **В нашем клиническом наблюдении поражение миокарда приобрело доминирующее проявление, утолщение миокарда достигло 20 мм.**

1. 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.

2. 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.

3. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C., et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009;120(13):1203-12.

AL - амилоидоз



ATTR-амилоидоз

- 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 [1]. Именно такая последовательность появления симптомов наблюдалась у обсуждаемой пациентки: **протеинурия была выявлена лишь за несколько недель до летального исхода.**

AL - амилоидоз



ATTR-амилоидоз

- Отдельного обсуждения заслуживает причина появления протеинурии. При патологоанатомическом исследовании 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 клеток канальцев и склероза интерстиция.

AL - амилоидоз



ATTR-амилоидоз

- 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 [1].

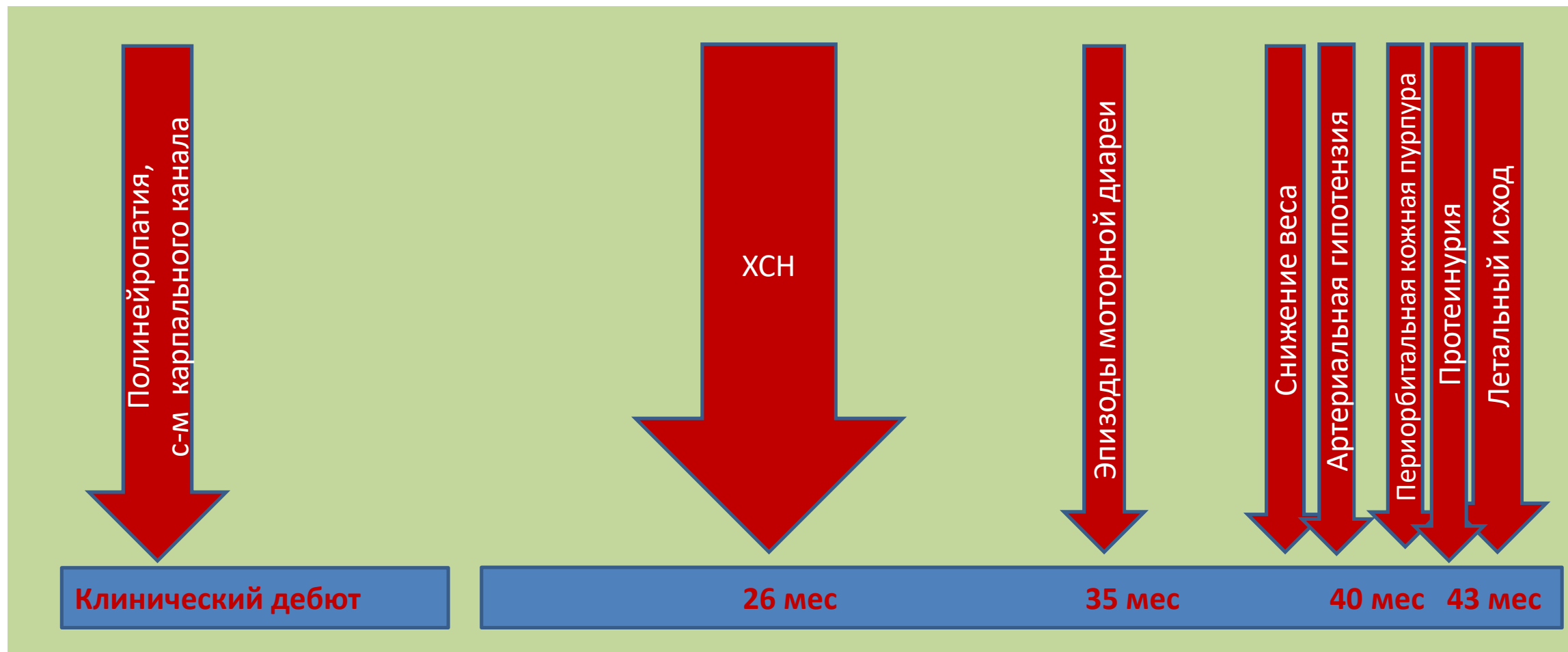
В нашем наблюдении длительность заболевания с момента клинической манифестации (синдром карпального канала) до летального исхода составила 43 месяца.

1. Berk J.L., Keane J., Seldin D.C., et al. Persistent pleural effusions in AL amyloidosis: Etiology and prognosis. DOI: 10.1378/Chest 124(3):969-77, 2003

Обсуждение

- Несмотря на то, что типирование амилоида не выполнялось, можно с достаточной определенностью высказаться в пользу ATTR – амилоидоза (в дебюте - синдром карпального канала, доминирующее поражение миокарда при позднем поражении почек, характерная для ATTR – амилоидоза длительность заболевания с момента клинической манифестации до летального исхода, составившая 43 месяца (при AL-A – 12 мес.).

Трудности диагностики: поздние сроки появления системности поражения



Трудности диагностики

Типичные признаки амилоидоза сердца	Особенности поражения сердца в представленном случае
<ul style="list-style-type: none">Низковольтажная ЭКГ	Отсутствует весь период наблюдения
<ul style="list-style-type: none">ЭХО КГ: рестриктивный тип КМП	Позднее появление
<ul style="list-style-type: none">Характерное свечение	Позднее появление
<ul style="list-style-type: none">Любое неясное поражение миокарда с утолщением его стенок	Позднее появление утолщения стенок миокарда
<ul style="list-style-type: none">Системность поражения с вовлечением почек	Поздние признаки системности патологии, отсутствие амилоидоза почек

Современные возможности диагностики амилоидоза сердца

- 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 [1]. Использование методов strain и strainrate 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.

1. 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.

Современная диагностика амилоидоза сердца: фаза подозрения толщина стенки левого желудочка > 12 мм при одновременном присутствии

«красных флажков»

экстракардиальные признаки

- полинейропатия, билатеральный синдром карпального канала
- автономная дисфункция
- макроглоссия
- кожные кровоподтеки
- протеинурия, почечная недостаточность

кардиальные признаки

- ХСН с непропорционально высоким уровнем NT-proBNP
- необъяснимая правосторонняя сердечная недостаточность при сохраненной функции желудочков и клапанов
- идиопатический перикардиальный выпот
- стойкое повышение тропонинов
- непропорционально низкий вольтаж QRS или раннее нарушение проводимости.

Фаза установления точного диагноза базируется на обнаружении диагностических критериев амилоидоза.

- **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
- **Неинвазивные критерии** приняты только для ATTR [1]. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным внутривенным контрастированием гадолинием позволяет у 47% пациентов диагностировать амилоидоз с вовлечением сердца даже при нормальной толщине стенок миокарда [2].

1. 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:org/10.1093/eurheartj/ehab072

2. 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.

Фаза установления точного диагноза: обнаружение диагностических критериев амилоидоза.

- Для диагностики амилоидоза сердца рекомендовано использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой. 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 [1].
- Алгоритм диагностики также включает в себя соответствующее типирование амилоида, что очень важно для определения специфического лечения.

1.Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клин фармакол тер 2020;29(1):13-24

Заключение

- Актуальность проблемы амилоидоза в настоящее время заключается в первую очередь в его ранней диагностике, поскольку только при таком условии можно рассчитывать на эффект новых методов лечения. Внедрение в клиническую практику бортезомиба привело к увеличению продолжительности жизни при AL-амилоидозе. Применение препарата тафамидис в комплексной терапии ХСН при ATTR-амилоидозе, вероятно, также позволит повлиять на прогноз.
- Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость в неясных случаях ХСН более динамичного ЭХО–КГ и лабораторного контроля (NT-proBNP), использование современных методов визуализации миокарда.

Благодарим за внимание!