

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CLINICAL CASES

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-126-130

**Клинический случай псевдоамилоидоза сердца,
ассоциированного с множественной миеломой**

Б.А. Аскетова¹, Н.Г. Ложкина²

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Амилоидоз сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию, возникающую в результате внеклеточного отложения амилоида – специфического белково-полисахаридного комплекса. Данный клинический случай демонстрирует неверифицированное амилоидозоподобное поражение сердца при наличии необъяснимого утолщения стенки недилатированного левого желудочка и проявлений сердечной недостаточности по рестриктивному типу у пациента с миеломной болезнью. Сложность установления точного диагноза заключается в существовании большого количества типов амилоидогенных белков, многообразии клинической картины, отсутствии патогномоничных симптомов и единого неинвазивного диагностического инструмента для верификации.

Ключевые слова: амилоидоз, амилоидоз сердца, ATTR, множественная миелома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Аскетова Б.А., e-mail: asketova1@gmail.com

Для цитирования: Аскетова Б.А., Ложкина Н.Г. Клинический случай псевдоамилоидоза сердца, ассоциированного с множественной миеломой. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 126–130. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-126-130

**The clinical case of cardiac pseudoamyloidosis
associated with multiple myeloma**

B.A. Acketova¹, N.G. Lozhkina²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

Cardiac amyloidosis is an infiltrative cardiomyopathy resulting from extracellular deposition of amyloid – a specific protein-polysaccharide complex. This clinical case demonstrates an unverified amyloid-like heart lesion in the presence of unexplained thickening of the wall of an undilated left ventricle and manifestations of restrictive heart failure in a patient with myeloma. The difficulty of establishing an accurate diagnosis lies in the existence of a large number of types of amyloidogenic proteins, the diversity of the clinical picture, the absence of pathognomonic symptoms and of a single non-invasive diagnostic tool for verification.

Keywords: amyloidosis, cardiac amyloidosis, ATTR, multiple myeloma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Asketova B.A., e-mail: asketova1@gmail.com

Citation: Asketova B.A., Lozhkina N.G. The clinical case of cardiac pseudoamyloidosis associated with multiple myeloma. *Atherosclerоз*, 2023; 19 (2): 126–130. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-126-130

Клиническое наблюдение

Пациентка 66 лет, имеющая множественную миелому с анемическим синдромом и протеинурией Бенс – Джонса без остеодеструктивного синдрома, после 1-го курса терапии VCD, прерванной в связи с появлением симптомов сердечной недостаточности (СН) и нарушения ритма, была переведена из гематологического отделения клиники иммунопатологии в кардиологическое отделение регионального сосудистого центра № 1 (г. Новосибирск) для определения причин СН, назначении терапии и определения дальнейшей тактики лечения.

Из анамнеза

Впервые жалобы на общую слабость, одышку инспираторного характера, боли в средней трети грудины давящего характера при ходьбе, проходившие при остановке с наклоном вперед в течение 1–2 минут, появились год назад. При обращении через полгода к участковому терапевту за медицинской помощью у пациентки обнаружены полидефицитная анемия с ускоренным СОЭ, подострый аутоиммунный тиреоидит. Проводилось лечение тиреоидита преднизолоном; на фоне терапии гормоном болевой синдром в грудине купировался. Учитывая отклонения в клиническом анализе крови, начат онкоскрининг. Онкологии желудка, молочных желез, кишечника не выявлено, кости черепа, таза, позвоночника без деструктивных изменений. При стернальной пункции диагностирована множественная миелома. Принято решение начать курс химиотерапии в гематологическом отделении, который был прерван из-за появления частых предсердных экстрасистолий и клиники СН: инспираторная одышка в ходьбе по ровной местности, в горизонтальном положении, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, общая слабость. Пациентка переведена в кардиологическое отделение.

Объективный статус

Состояние средней степени тяжести, кожные покровы чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы пальпируются в надключичных областях, мягкой консистенции,

немного увеличены. Щитовидная железа несколько увеличена. Границы сердца расширены влево, тоны сердца приглушены, аритмичны, акцент II тона на аорте. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 84–100 ударов в минуту, ритм неправильный. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем отделам. Частота дыхательных движений 18 в минуту, сатурация крови кислородом 98 %. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры в пределах нормальных. Периферических отеков нет. Диурез, стул без особенностей.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования

По показателям общего анализа крови: анемия легкой степени (содержание гемоглобина 98 г/л, эритроцитов $3,03 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрита 29,8 %), лейкоцитарная формула, СОЭ в норме. Биохимический анализ крови: маркеры гепатоцитолиза и холестаза в референсном диапазоне; липидный профиль в норме; обмен железа нарушен: низкий уровень сывороточного железа (2,6 мкмоль/л), низкая железосвязывающая способность сыворотки (36 мкмоль/л), содержание ферритина повышенено (более 500 мкг/л); уровень калия (4,16 ммоль/л), натрия (137,9 ммоль/л) в пределах нормы. Функция почек незначительно снижена (скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) 77 мл/мин/1,73 м²). Гормональный статус щитовидной железы в пределах нормальных значений. При определении полу количественным методом содержание мозгового натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) 900 пг/мл. По результатам анализа мочи: протеинурия, лейкоцитурия, наличие белка Бенс – Джонса.

По ЭКГ: вольтаж умеренно снижен, синусовый ритм, ЧСС 96 ударов в минуту, частая предсердная экстрасистолия, эпизоды бигеминии, провал зубца R в грудных отведениях (V1-V4). УЗИ органов грудной, брюшной, забрюшинной полости, щитовидной железы без особенностей. Проводилась дифференциальная диагностика с подозрением на острый коронарный синдром с атипичной клиникой и измене-

ниями на ЭКГ. Маркеры некроза миокарда: активность креатинфосфокиназы при поступлении 44 Ед/л с ростом до 92 Ед/л, содержание высокочувствительного тропонина I 0,5 мкг/л с ростом до 0,8 мкг/л. С целью исключения острого коронарного синдрома инвазивная коронарная ангиография не выполнялась ввиду отсутствия типичных факторов риска у пациентки: отсутствие данных за ишемическую болезнь сердца, отсутствие атеросклеротических поражений брахиоцефальных артерий на УЗИ. По данным эхокардиографии выявлены увеличение правого и левого предсердий, гипертрофия стенок левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ 182 г/м², конечный диастолический размер ЛЖ 4,51 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,0 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,67 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,74–1,63 см). Сократительная способность ЛЖ не снижена, фракция выброса (ФВ) 61 % по Teichholz, нарушение диастолической функции ЛЖ II степени. Зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ нет. Клапанный аппарат без особых изменений.

Учитывая необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ, клинически проявляющуюся СН с сохраненной ФВ ЛЖ, высокий уровень NT-про-BNP, «псевдоинфарктный» паттерн на ЭКГ, наличие миеломной болезни в анамнезе, предполагался амилоидоз сердца, связанный с множественной миеломой. Для подтверждения данного диагноза требовалась биопсия миокарда с последующим гистологическим анализом, но данная процедура имеет высокий риск осложнений, в связи с чем решено направить пациента на сцинтиграфию сердца для верификации амилоида ATTR-типа, для которого, в отличие от других типов, характерно накопление ряда радиофармпрепараторов (РФП) в миокарде. Но по данным сцинтиграфии сердца и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с Tc-99m-пирофтехом убедительных данных за повышенное накопление РФП в миокарде ЛЖ, характерное для ATTR-амилоидоза, не получено. Однако поскольку накопление РФП неспецифично, нельзя исключить наличие другого типа амилоида, не чувствительного к данному РФП, или еще недостаточное поражение ткани, при которых сцинтиграфия может давать ложноотрицательный результат.

Окончательный клинический диагноз

E85.8. Кардиомиопатия смешанного генеза (токсическая, псевдоамилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой). Частая предсердная экстрасистолия. Гипертрофия ЛЖ.

Хроническая СН с сохранной ФВ ЛЖ (61 % по Teichholz) IIА. Функциональный класс III по NYHA. Множественная миелома с анемическим синдромом и протеинурией Бенс – Джонса, без остеодеструктивного синдрома. IgA-к, IIА стадия по Durie. III стадия по ISS. Состояние после 1-го курса VCD 27.01–29.01.23. Аутоиммунный тиреоидит в фазе эутиреоза, медикаментозно компенсированный.

Катамнез

За время пребывания в кардиологическом отделении пациентке подобрана терапия для стабилизации состояния по СН: периндоприл 2 мг вечером под контролем артериального давления, эplerенон 25 мг, дапаглифлозин 10 мг/сут, метопролол 50 мг утром + 25 мг вечером под контролем ЧСС, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг + 15,2 мг, феррум лек 100 мг/сут. На фоне терапии нивелированы симптомы СН, нарушение ритма купировано. Выписана с рекомендациями о продолжении симптоматической терапии, дальнейшем динамическом наблюдении и проведении второго курса полихимиотерапии. К моменту госпитализации ухудшилось состояние по СН, появились плотные отеки на голенях. После курса химиотерапии отеки уменьшились. Можно предположить, что псевдоамилоид накапливается и в тканях голеней, а также способен разрушаться под влиянием некоторых химиопрепаратов.

Обсуждение

Сердечный амилоидоз является серьезным прогрессирующим инфильтративным заболеванием, которое вызвано отложением амилоидных фибрилл в сердечной ткани [1]. Амилоидные фибриллы образуются в результате нарушений сворачивания и агрегации различных белков [2]. Это потенциально жизнеугрожающее состояние, обусловленное органическим поражением миокарда, приводящим к нарушению его сократимости и развитию СН [3]. Существует 36 типов белков, способных формировать амилоид и вызывать локальные или системные поражения [4]. Из них известно девять амилоидогенных белков, которые накапливаются в миокарде. Более 85 % случаев амилоидозов сердца вызвано отложением легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретина (ATTR-амилоидоз) [1]. Транстиретиновый амилоидоз сердца (ATTR-CA) является все более признанной причиной СН и смертности во всем мире [5], его необходимо учитывать при дифференциальной диагностике пациентов с СН с со-

храненной ФВ ЛЖ [6]. Также важен тот факт, что амилоидоз обнаруживается у 15 % больных миеломной болезнью [7].

Международные консенсусы и клинические рекомендации выделяют несколько основных «красных флагов», касающихся нарушений работы сердца именно при амилоидозе сердца [1]. Главным и наиболее распространенным признаком амилоидоза является необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ, клиническое проявление СН при сохранной ФВ ЛЖ. Для того чтобы заподозрить ATTR-амилоидоз сердца, вышеперечисленное должно сопровождаться как минимум еще одним «красным флагом»: СН с сохранной ФВ ЛЖ в ≥ 65 лет, стеноз аортального клапана в ≥ 65 лет, гипотензия или «нормотензия» при наличии артериальной гипертонии в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, аномальное соотношение волтаж/масса ЛЖ, «псевдоинфарктный» паттерн на ЭКГ, нарушения проводимости, высокий уровень NT-proBNP и другие кардиальные и/или экстракардиальные симптомы. Развитие ATTR-амилоидоза не сопровождается изменением лабораторных показателей, которые обладали бы достаточной специфичностью или чувствительностью [5]. Если пациент соответствует критериям, при которых можно заподозрить ATTR-амилоидоз, методом выбора для диагностики становится сцинтиграфия миокарда с меченными фосфатными комплексами, интенсивная задержка комплексов в основном является патогномоничной для ATTR-типа, а отсутствие поглощения, как правило, исключает этот диагноз [4]. Показано, что некоторые ситуации могут привести к ложному сердечному поглощению, и накопление радиофармацевтического препарата в ткани миокарда неспецифично [1]. Ложноотрицательный результат может быть при некоторых вариантах генетически обусловленного ATTRv-, AApoAI-, AApoAII-, ApoAIV-, A β 2M-амилоидоза, при начальных стадиях заболевания или легкой форме, при которых сцинтиграфия оказывается неинформативна из-за недостаточного развития поражения тканей. В таких ситуациях неинвазивная диагностика невозможна, и «золотым стандартом» верификации диагноза будет являться биопсия миокарда с последующим гистологическим анализом. Однако данная процедура помимо высокого риска осложнений для пациента требует последующих сложных диагностических процедур по типированию амилоида [8].

Лечение сердечного амилоидоза заключается в лечении СН, аритмий, нарушений проводимости, тромбоэмболий, предотвращении ос-

ложнений и предотвращении или снижении скорости отложения амилоида с помощью специфической таргетной терапии. Специфическая терапия ATTR на данный момент представлена единственным действующим веществом — тафамидисом, селективным стабилизатором TTR, связывающимся с нативной формой белка, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез [5]. Также эффективность в лечении амилоидоза, в особенности AL-типа, показали препараты химиотерапии для лечения множественной миеломы [9]. Стоит отметить, что при подозрении на амилоидоз сердца как можно раньше должен быть поставлен окончательный диагноз, поскольку результаты лечения пациентов во многом зависят от своевременного начала лечения [1].

Заключение

Амилоидоз сердца представляет собой недооцениваемое заболевание, хотя и встречается нечасто. Это состояние быстро приводит к развитию СН и является жизнеугрожающим. Отсутствие патогномоничных признаков, разнообразие клинической картины, неспецифичность методов диагностики, ограниченность неинвазивной стратегии в алгоритме диагностики обуславливают сложность установления точного диагноза, что может привести к неблагоприятному прогнозу у таких пациентов. Необходимо учитывать эту проблему, критерии диагноза, «красные флаги», возможности неинвазивной диагностики и назначения таргетной терапии.

Список литературы / References

1. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 2021 Apr 21; 42 (16): 1554–1568.
2. Maurer M.S., Elliott P., Comenzo R., Semigran M., Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 2017 Apr 4; 135 (14): 1357–1377.
3. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2018; 28 (1): 10–21.
4. Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V., Semyachkina A.N., Shkolnikova M.A. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Rus. J. Cardiol.*, 2023; 28 (1S): 5259. (In Russ.). [Резник Е.В.,

- Нгун Т.Л., Устюжанин Д.В., Семячкина А.Н., Школьникова М.А. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (1S): 5259.]
5. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Ansheles A.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Gudkova A.Ja., Zateyshchikov D.A., Kostareva A.A., Nasonova S.N., Nedogoda S.V., Pecherina T.B., Ryzhkova D.V., Sergienko V.B. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.), 2022; 94 (4): 584–595. (In Russ.). [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараши О.Л., Галявич А.С., Гудкова А.Я., Затейщиков Д.А., Костарева А.А., Насонова С.Н., Недогода С.В., Печерина Т.Б., Рыжкова Д.В., Сергиенко В.Б. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевт. архив*, 2022; 94 (4): 584–595.]
6. Bueno Juana E., Gracia Gutiérrez A., Melero Polo J., Roteta Unceta-Barrenechea A., Andrés Gracia A., Lahuerta Pueyo C., Menao Guillén S., Revilla Martí P., Aibar Arregui M.Á. A descriptive study of transthyretin amyloidosis in a tertiary hospital without a referral unit. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*, 2022 Mar; 222 (3): 161–168.
7. Voitsekhevsky V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tseluiko S.S., Goborov N.D. Multiple myeloma. Modern principles of diagnosis and treatment. Blagoveshchensk, 2012. (In Russ.). [Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск, 2012.]
8. Gillmore J.D., Mawger M.S., Falk R.H. et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*, 2016; 133 (24): 2404–2412.
9. Macedo A.V.S., Schwartzmann P.V., de Gusmao B.M., Melo M.D.T., Coelho-Filho O.R. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2020 Apr 23; 21 (5): 36.

Сведения об авторах:

Бермет Аскетовна Аскетова, врач-ординатор по специальности «Кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0004-5001-3587, e-mail: asketova1@gmail.com

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», ФИЦ ФТМ; проф. кафедры иммунологии, НГУ, кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1, ГКБ № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Information about the authors:

Bermet A. Asketova, doctor-resident in the specialty “Cardiology”, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0004-5001-3587, e-mail: asketova1@gmail.com

Nataliya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of clinical and experimental cardiology group, FRC FTM; professor of the immunology, Novosibirsk National Research State University; cardiologist, supervisor of department for treatment of patients with acute coronary syndrome of RCVC No. 1 of Municipal Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Статья поступила 25.04.2023
После доработки 04.05.2023
Принята к печати 09.05.2023

Received 25.04.2023
Revision received 04.05.2023
Accepted 09.05.2023

