

Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом

В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, П.П. Тао, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Для корреспонденции:
В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru.

Цель. Изучение прогностического значения поражения сердца у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Материал и методы. В исследование включали пациентов с системным AL-амилоидозом, госпитализированных в стационар с 1995 по 2017 гг. Для подтверждения диагноза амилоидоза проводили окраску биоптата конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете.

Результаты. У больных AL-амилоидозом наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость и риск летального исхода оказывали хроническая сердечная недостаточность (критерий Гехана=2,525384, $p=0,001292$, $\chi^2=10,3549$, $df=1$, $p=0,01156$) и ортостатическая гипотензия (F-критерий Кокса=1,927153, $p=0,00731$, $\chi^2=5,30111$, $df=1$, $p=0,021314$). В отсроченном периоде заболевания время максимальной частоты летальных исходов обычно приходилось на период формирования хронической почечной недостаточности (ХПН), что снижало прогностическое значение хронической сердечной недостаточности. На этом сроке ожидаемая продолжительность жизни больных ортостатической гипотензией и/или ХПН составила 28 мес, в то время как у остальных — 123 мес ($p=0,00007$). Единственным способом улучшения прогноза у больных AL-амилоидозом в настоящее время является применение быстродействующих схем на основе бортезомиба. В многофакторной модели деревьев классификации значимость этого фактора составила 100 баллов из 100 возможных.

Заключение. В прогрессировании системного AL-амилоидоза неблагоприятное прогностическое значение имеют ортостатическая гипотензия и хроническая сердечная недостаточность, однако ведущую роль в реализации этих факторов играет ХПН, что указывает на важность кардиоренального синдрома в прогрессировании AL-амилоидоза.

Ключевые слова. AL-амилоидоз, кардиомиопатия, хроническая болезнь почек, ортостатическая гипотензия, бортезомиб.

Для цитирования:
Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2): 49-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56.

Системный амилоидоз многие десятилетия оставался малоизученной проблемой. В представлении многих врачей это заболевание не поддается лечению и характеризуется быстрым прогрессированием и фатальным прогнозом. Однако за последние 30 лет наметилось существенное продвижение в представлениях об амилоидозе, появились эффективные методы лечения, благодаря чему существенно улучшился прогноз. В первую очередь установлена неоднородность белкового состава амилоидных фибрилл. Показано, что основным фактором образования амилоида является появление в ткани белка-предшественника, структура которого нестабильна и способна формировать агрегаты амилоида. Масса этого белка-предшественника может достигать 80% массы амилоида. Таких белков известно более 30, у каждого из них отличаются биологические функции, механизмы синтеза и утилизации, что позволило приблизиться к пониманию механизмов развития отдельных форм амилоидоза, создать новую классификацию амилоидоза и обосновать дифференцированные подходы к лечению [1].

Диагноз амилоидоза устанавливают по результатам биопсии пораженных тканей обнаружением конгофильной субстанции, способной давать яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете (свойство двойного лучепреломления). Следующим этапом диагностики амилоидоза, согласно современной классификации, является выявление в составе амилоида основного белка-предшественника, что позволяет установить основную форму (тип) амилоидоза.

Согласно нашим данным ($n=326$), самой частой формой системного амилоидоза в настоящее время является AL (44%), ассоциированный с плазматочными дискразиями (олигосекреторные моноклональные гаммапатии, множественная миелома). В то же время частота поствоспалительного реак-

тивного АА-амилоидоза существенно снизилась. Эта форма занимает вторую позицию в структуре форм амилоидоза (43%), третьей по частоте формой является АТТН-амилоидоз (6%). На похожую структуру форм амилоидоза, но с еще более существенной тенденцией к снижению частоты АА (18%) указывают и европейские исследователи [2].

Необходимой предпосылкой для системного АL-амилоидоза является появление в костном мозге аномального клона плазматических клеток, способного продуцировать амилоидогенные иммуноглобулины или их фрагменты. Указанием на моноклональное происхождение патологических иммуноглобулинов является их способность формировать особую фракцию при электрофорезе, состоящую из одного и того же типа тяжелой и/или легкой цепей иммуноглобулинов. Осознание связи АL-амилоидоза с плазматическими дискразиями открыло новую эру в лечении больных.

Наиболее значительной публикацией, обобщающей на примере обширной группы больных АL-амилоидозом спектр клинических проявлений, подходы к диагностике и оценке прогноза до широкого внедрения современных методов химиотерапии, была статья признанных авторитетов по проблеме амилоидоза R. Kyle и M. Gertz "Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases", опубликованная в 1995 г. [3]. Заболевание характеризуется выраженной системностью поражения с вовлечением почек (протеинурия у 73% больных, нефротический синдром у 30%, почечная недостаточность у 25%), сердца (хроническая сердечная недостаточность у 22%, утолщение стенок миокарда у 47%), нервной системы (полиневропатия у 17,5%, ортостатическая гипотензия у 12,5%), печени (у 25%), селезенки (у 5%), синдромом карпального канала (у 21,5%). Средняя продолжительность жизни составляла всего 13,2 месяца. Выживаемость была выше у пациентов с преимущественным поражением почек (16 месяцев) или периферической нервной системы (26 месяцев) и ниже у больных с застойной сердечной недостаточностью (4 месяца) и ортостатической гипотензией (12 месяцев). Среди параметров амилоидной кардиопатии прогностически наиболее неблагоприятными были утолщение миокарда ≥ 15 мм и снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%. Эхокардиографические признаки изолированной систолической дисфункции определялись только у 5% больных, а наиболее частым нарушением внутрисердечной гемодинамики были признаки диастолической дисфункции (у 34%), в том числе изолированной (у 18%).

Применение различных методов химиотерапии, направленных на эрадикацию амилоидогенного клона плазматических клеток, позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных. Уже к 2004 г. A. Dispenzigi и соавт. констатировали, что от 40 до 80% больных в зависимости от примененного метода лечения живут более 4 лет [4].

На Международном симпозиуме по амилоидозу в 2012 г. были скорректированы критерии диагноза и

оценки прогноза [4,5]. К традиционным признакам прогрессирования амилоидоза сердца (дальнейшее утолщение миокарда на 2 мм и более, увеличение класса хронической сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка на 10% и более) добавлен сывороточный уровень NT-proBNP (особенно более 1800 нг/л). Однако содержание этого пропептида в крови зависит от почечного клиренса и может отражать не только тяжесть поражения сердца, но также выраженность хронической почечной недостаточности [6]. В целом в последние годы отмечается тенденция к повышению значения почечной недостаточности при оценке прогноза у больных АL-амилоидозом [7]. По-видимому, тяжелый амилоидоз сердца в современных условиях эффективного воздействия на амилоидогенный клон плазматических клеток не является самостоятельным и ведущим фактором неблагоприятного прогноза и требует учета в первую очередь системности органического поражения.

Целью исследования было изучение прогностического значения поражения сердца у пациентов с системным АL-амилоидозом.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с системным АL-амилоидозом, госпитализированных в стационар с 1995 по 2017 гг. Для подтверждения диагноза амилоидоза проводили окраску биоптата конго красным и последующую микроскопию в поляризованном свете. Морфологическое исследование проводилось в экспертной лаборатории по проблеме амилоидоза Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Диагноз АL-амилоидоза устанавливали по наличию моноклональной гаммапатии, которую диагностировали с применением высокочувствительных методов иммунофлюоресценции и количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра МЗ РФ. Исчезновение моноклональной гаммапатии в процессе лечения свидетельствовало об иммунологической ремиссии и указывало на прекращение дальнейшего прогрессирования амилоидоза.

Критериями амилоидной кардиопатии считали наличие утолщения стенки миокарда (12 мм и более) или иных структурно-функциональных изменений в сердце у больных с морфологически верифицированным амилоидозом. Согласно консенсусу экспертов, подтверждать наличие амилоидной кардиопатии морфологическим исследованием миокарда не обязательно при наличии морфологического подтверждения амилоидоза другой локализации.

Учитывая качественный характер большинства переменных, при статистической обработке применяли преимущественно непараметрические статистические методы, прогностические факторы оценивались, главным образом, методом сравнения кривых выживаемости Каплана-Мейера. С целью суммирования и ранжирования факторов прогноза применен метод многофакторного анализа деревьев классификации.

Результаты

Среди 359 больных системным амилоидозом были отобраны 110 больных системным АL-амилоидозом (45 женщин, 65 мужчин), средний возраст 53 года, меж-

ТАБЛИЦА 1. Основные клинические проявления AL-амилоидоза (n=110)

Проявления	n	%
<i>Нефропатия</i>	106	97
Протеинурия	100	92
<1 г/сут	21	19
1-3 г/сут	15	14
≥3 г/сут	64	59
Гематурия	30	28
Нефротический синдром	69	63
Альбуминемия ≥25 г/л	42	39
Альбуминемия 20-24 г/л	15	14
Альбуминемия 15-19 г/л	9	8
Альбуминемия <15 г/л	3	3
Стадия ХБП		
1	17	16
2	34	31
3	36	33
4	18	17
5	1	1
<i>Кардиопатия</i>	81	74
Хроническая сердечная недостаточность	72	66
I функциональный класс	18	18
II функциональный класс	24	23
III функциональный класс	30	29
Снижение фракции выброса <55%	24/92	26
Межжелудочковая перегородка ≥12 мм	66/92	71
Диастолическая дисфункция	67/92	73
с объемной перегрузкой	39/92	42
с псевдонормализацией E/A	5/92	5
рестриктивного типа	23/92	25
Псевдостенокардия	16	16
QRS в стандартных отведениях <5 мм	18/63	29
<i>Поражение печени</i>	76	70
Увеличение печени	66	61
Внутрипеченочный холестаз	52	48
Холестаз с кожным зудом и желтухой	20	18
Ортостатическая гипотензия	49	47
Синкопе	18	17
Моторная диарея	23	21
Периферическая полиневропатия	24	22
Туннельные синдромы	11	10
Амилоидоз мягких тканей	42	39
Макроглоссия	16	15
Миопатия	18	17
Склеродермоподобный синдром	2	2
Кожные геморрагии	29	27
Лимфаденопатия	18	17

квартильный размах – 41-62 лет), которых наблюдали в течение от 3 месяцев до 13 лет. Диагноз амилоидоза у всех больных был подтвержден при биопсии почки (у 33), кишечника (у 60), печени (у 2), кожи (у 4), лимфатических узлов (у 4), десны (у 3), миокарда (у 2), легко-

го (у 1), костного мозга (у 1).

Практически у всех больных наблюдалось поражение почек (97%, табл. 1), которое более чем в половине случаев проявлялось нефротическим синдромом, в том числе тяжелым (гипоальбуминемия менее 20 г/л), и хронической почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек 3-5 стадии). Вторым по частоте было поражение сердца (74%), сопровождавшееся хронической сердечной недостаточностью. Следует отметить, что примерно у 11% больных нарушение кровообращения отсутствовало, а амилоидоз сердца был диагностирован на основании утолщения стенок миокарда или диастолической дисфункции. У большинства больных с амилоидозом сердца определялись нарушения диастолической функции (73%), однако рестриктивные нарушения внутрисердечной гемодинамики отмечены только в 25% случаев. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% также выявлено только у четверти больных (26%). У половины больных имелась ортостатическая гипотензия (47%), обусловленная амилоидным поражением нервных сплетений сосудов с последующей потерей способности к адекватному рефлекторному контролю гемодинамики. У 17% больных ортостатическая гипотензия сопровождалась тяжелой сосудистой недостаточностью с развитием синкопальных состояний.

Медиана продолжительности жизни составила 54 месяца. Обращает на себя внимание значительное увеличение этого параметра с 37 до 90 месяцев после 2006 г., когда в рутинную клиническую практику были внедрены современные высокочувствительные методы выявления моноклональных гаммапатий и, соответственно, лечения AL-амилоидоза.

Наибольшее неблагоприятное влияние на течение заболевания и риск летального исхода оказывали хроническая сердечная недостаточность и ортостатическая гипотензия, а также основные структурно-функциональные параметры миокарда (табл. 2). Противоречивое прогностическое значение имела хроническая почечная недостаточность, наличие которой не влияло на медиану выживаемости, но увеличивало риск летального исхода. Нефротический синдром и другие клинические проявления (поражение печени, мягких тканей, периферической нервной системы) существенного прогностического значения не имели.

ТАБЛИЦА 3. Факторы неблагоприятного прогноза у больных AL-амилоидозом

Фактор	Медиана продолжительности жизни			Число летальных исходов		
	При наличии синдрома	При отсутствии синдрома	p	При наличии синдрома	При отсутствии синдрома	p
Хроническая сердечная недостаточность	29	102	0,01156	42	19	0,00129
Ортостатическая гипотензия	37	73	0,00731	35	26	0,02131
Толщина миокарда >14 мм	29	73	0,04234	32	24	0,01949
Рестриктивная диастолическая дисфункция	28	73	0,04861	34	21	0,00058
Снижение сократимости миокарда	26	78	0,04453	17	37	0,18161
Хроническая почечная недостаточность	41	65	0,47348	38	25	0,02562
Нефротический синдром	41	80	0,32899	17	37	0,54034

Примечание: при сравнении кривых выживаемости различия оценивали по критерию Гехана-Вилкоксона, при наличии значительных пересечений кривых использовали F-критерий Кокса. Нефротический синдром с гипоальбуминемией менее 25 г/л

ТАБЛИЦА 3. Хронология прогрессирования AL-амилоидоза

Событие	Число синдромов	Срок наступления события, мес.
Клинический дебют	2 (1-4)	
Событие 2	5 (3-6)	12,15 (8,29-23,38)
Событие 3	6 (5-7)	29,18 (20,85-47,08)
Событие 4	6 (5-8)	48,15 (33,41-76,33)
Событие 5	6 (5-9)	84,64 (54,7-101,72)

Примечание: в скобках приведен 25-75% диапазон. Срок от события 2 до диагноза составил 5,38 (3,41-6,72) мес, до начала лечения - 16,92 (8,03-33,61) мес.

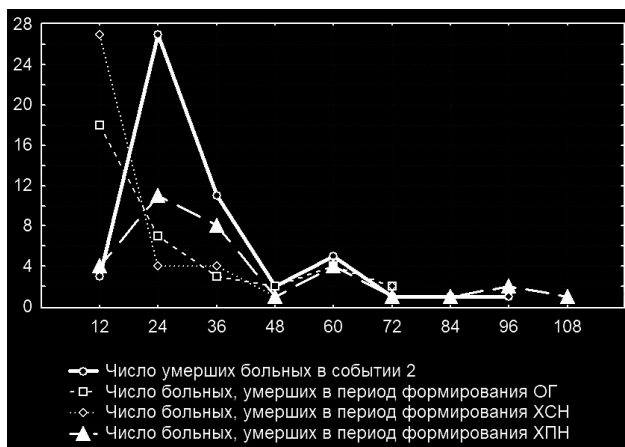


Рис. 1. Динамика смертности в период формирования ортостатической гипотензии (ОГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН) в сравнении с динамикой смертности в событии 2

При описании хронологии возникновения и прогрессирования клинических проявлений мы сгруппировали их в отдельные события, исходя из следующих рассуждений. Точная дата появления тех или иных симптомов, возникающих постепенно, обычно неизвестна. В то же время продолжительность жизни больных AL-амилоидозом при естественном течении составляет в среднем 12 месяцев. Поэтому объединение в рамках одного события симптомов, развившихся по отношению друг к другу во временном интервале более 6 месяцев, не позволит описать хронологию заболевания. В связи с этим все клинические проявления, диагностированные с интервалом не более 6 месяцев, мы группировали в рамках одного клинического события. Среди клинических проявлений выделяли в первую очередь наиболее неблагоприятные и/или частые – хроническую сердечную недостаточность, утолщение миокарда, нарушения ритма и проводимости, протеинурию, нефротический синдром, хроническую почечную недостаточность, уремию, ортостатическую гипотензию, моторную диарею, синдром карпального канала, периферическую полиневропатию, холестаза, увеличение печени, а также поражение мягких тканей (в том числе кожные геморрагии, макроглоссию, миопатию), лимфаденопатию, псевдостенокардию или псевдоинфарктные

изменения на ЭКГ, осиплость голоса и др.

Согласно выбранной хронологической шкале с шагом 6 месяцев можно выделить в первую очередь событие клинического дебюта (событие 1). У 16 (14,5%) больных быстрое прогрессирование амилоидоза привело к летальному исходу уже в дебютном периоде. У 94 (85,5%) больных спустя в среднем 12 месяцев (8-23 месяца) присоединились новые клинические проявления, что позволило выделить у этих больных развитие хронологического события 2. Если в дебюте у больных, как правило, имелось 2 клинических синдрома (1-4), то ко времени события 2 обычно присоединялось еще 3 синдрома (в среднем 5 [3-6]). Обычно за событием 2 в среднем через 5 месяцев (3-7 месяцев, от дебюта в среднем через 17 месяцев) следовала дата установления диагноза AL. С событием 2 совпадал также первый пик смертности больных AL-амилоидозом (рис. 1).

У 45 (41%) больных спустя 29 месяцев от дебюта (21-47 месяцев) присоединялось в среднем еще 1 клиническое проявление (всего 6 синдромов [5-7]), что позволило выделить в течении заболевания событие 3. Начало лечения приходилось на период по середине между событиями 2 и 3 – в среднем через 17 месяцев (8-34 месяцев). У 12 (11%) и 4 (4%) больных можно было также выделить события 4 (в среднем через 48 месяцев, 33-76 месяцев) и 5 (в среднем через 85 месяцев, 55-102 месяца). Сроки этих событий существенно пересекаются с событием 3, а суммарное число клинических проявлений увеличивается несущественно (табл. 3).

При описании клинического дебюта и остальных событий их соотносили с датами основных синдромов (хроническая сердечная недостаточность, утолщение стенок миокарда, ортостатическая гипотензия, хроническая болезнь почек 3-5 стадий, нефротический синдром и протеинурия), вокруг которых группировали другие клинические проявления (с учетом установленного принципа шестимесячного интервала между ними). Многие из основных синдромов, естественно, совпадали по времени. Так, в дебюте заболевания у 37 (34%) больных имелись признаки хронической сердечной недостаточности (т.е. примерно у половины больных, у которых развился этот синдром, он был выявлен уже в начале заболевания), у 32 (29%) – нефротический синдром, у 15 (14%) – ортостатическая гипотензия, у 8 (7%) – хроническая почечная недостаточность. Среди указанных дебютных синдромов наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость оказывала ортостатическая гипотензия (медиана продолжительности жизни 13 месяцев), в то время как выживаемость была самой высокой у пациентов, у которых заболевание начиналось с нефротического синдрома и протеинурии (40 месяцев), а также поражения печени, мягких тканей, лимфаденопатии (52 месяца). У больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением стенок миокарда или хронической почечной недостаточностью медиана выживаемости составила 28 месяцев. У больных с орто-

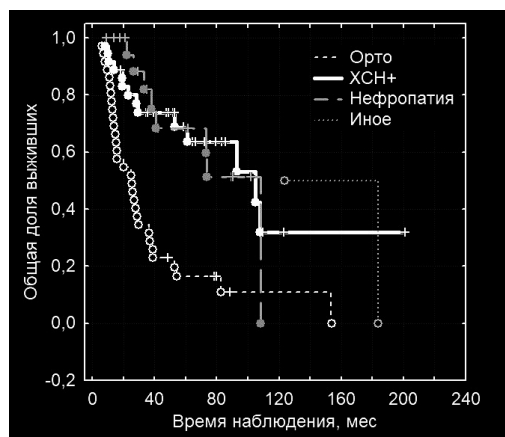


Рис. 2. Выживаемость больных AL-амилоидозом в зависимости от клинических проявлений в событии 2 Орто – больные с ортостатической гипотензией. ХСН+ – больные с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением миокарда или хронической почечной недостаточностью. Нефропатия – больные с нефротическим синдромом или субнефротической протенинурией. Иное – больные с прогностически менее важными клиническими проявлениями.

статической гипотензией и/или хронической сердечной недостаточностью в сочетании со структурно-гемодинамическими нарушениями в миокарде или в сочетании с ХПН (подгруппа ХСН+) в дебюте медиана продолжительности жизни была значительно меньше (25 мес), чем у больных с другими дебютными проявлениями (48 мес, $p=0,000001$).

Построение кривых выживаемости на этапе события 2 (рис. 2) указывало на улучшение медианы выживаемости у больных хронической сердечной недостаточностью (102 месяца), в то время как выживаемость у больных ортостатической гипотензией оставалась относительно низкой (25 месяцев). У больных с амилоидной нефропатией на этапе события 2 ближайшие показатели выживаемости оставались относительно благоприятными, однако на отдаленных сроках (более 100 месяцев) приближались к выживаемости у больных ортостатической гипотензией и были хуже, чем у больных хронической сердечной недостаточностью.

На этом сроке резко увеличивалось число больных с

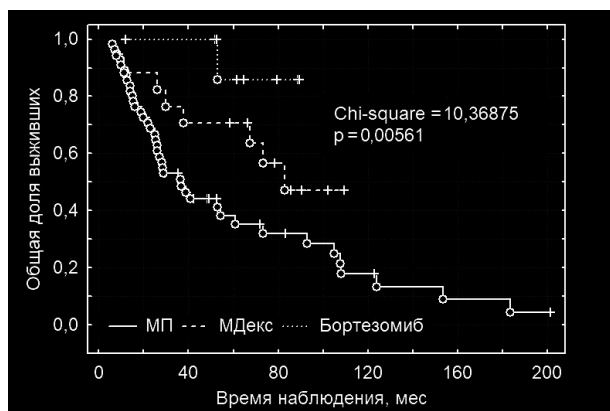


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от основной схемы лечения. МП – мелфалан-преднизолон, МДекс – мелфалан-дексаметазон, Бортезомиб – мелфалан-дексаметазон-бортезомиб

хронической почечной недостаточностью – с 7% в дебюте до 27%. Причем этот и все последующие пики развития хронической почечной недостаточности четко совпадали с пиками смертности больных (рис. 1). Медиана выживаемости больных хронической почечной недостаточностью составила 29 месяцев. Среди больных с хронической сердечной недостаточностью выделить когорту больных с низкими показателями выживаемости удалось только по признаку хронической почечной недостаточности (медиана выживаемости – 41 месяц). Можно заключить, что на этом сроке прогноз был неблагоприятным у пациентов с ортостатической гипотензией и хронической почечной недостаточностью (медиана продолжительности жизни 28 месяцев против 123 месяцев у остальных больных, $p=0,00007$).

На показатели выживаемости существенно повлияло изменение тактики лечения больных, при замене в схеме лечения преднизолона на большие дозы дексаметазона – увеличение медианы продолжительности жизни с 29 до 73 месяцев. Длительность наблюдения за больными, лечеными бортезомибом, пока невелика, чтобы рассчитать достоверную медиану продолжительности жизни, однако доля выживших при лечении бортезомибом за соответствующие периоды наблюдения была выше, чем при применении дексаметазона в больших дозах (рис. 3, 4).

Обобщение прогностической модели было проведено многофакторным методом анализа деревьев классификации [8]. В алгоритм оценки были включены следующие критерии: наличие хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и ортостатической гипотензии. Изначально были включены также утолщение стенок миокарда более 14 мм и наличие диастолической дисфункции, однако эти параметры создавали излишнюю избыточность алгоритма, что было причиной неустойчивых результатов классификации. Оптимальные результаты давала модель с тремя указанными выше параметрами.

Проводилось одномерное ветвление методом CART (полный перебор всех возможных вариантов одномер-

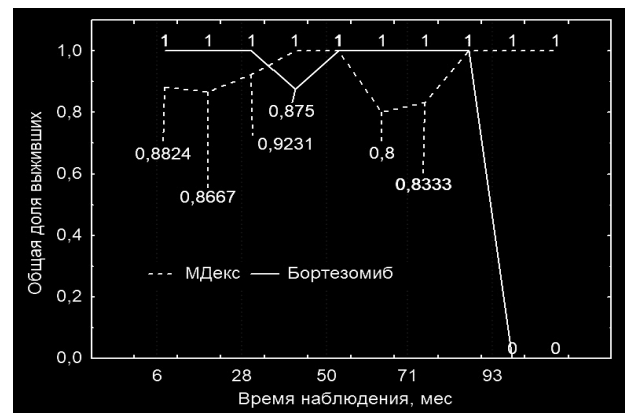


Рис. 4. Доля выживших на разных сроках от начала лечения в зависимости от схемы. МДекс – мелфалан-дексаметазон, Бортезомиб – мелфалан-дексаметазон-бортезомиб

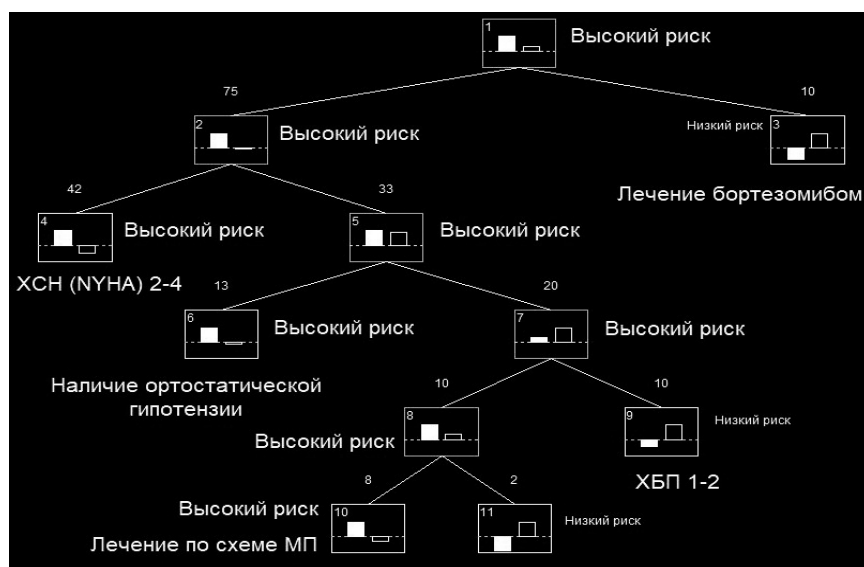


Рис. 5. Алгоритм оценки факторов риска быстрого прогрессирования AL-амилоидоза. XCH - хроническая сердечная недостаточность

ного ветвления), в качестве меры согласия использовался критерий Джини. При выборе критериев точности прогноза более опасной ошибкой считали отнесение больных с неблагоприятным прогнозом к группе благоприятного прогноза, чем наоборот, поэтому этой ошибке придавали двукратный вес по сравнению с противоположной. При классификации по каждому параметру допускалась только безошибочная классификация или не более 5 ошибочных классификаций, после чего происходил переход к следующему параметру, размеры “подходящего дерева” (число узлов ветвления) оценивали с помощью 3-кратной кросс-проверки.

Согласно алгоритму (рис. 5), наиболее существенным фактором модели было лечение по современным схемам с включением бортезомиба; значимость этого фактора составила 100 баллов из 100 возможных. Среди 10 больных, попавших в группу благоприятного прогноза по этому признаку, только у 1 мы наблюдали летальный исход. Вершина этого ветвления алгоритма обладала максимальной ценой кросс-проверки, совпадающей с ценой обучающей выборки, и именно по ней оценивалась эффективность глобальной кросс-проверки (цена – 0,24088, стандартное отклонение – 0,04638), цена которой практически совпала с ценой вершины алгоритма (цена – 0,240876, стандартная ошибка – 0,046381).

Следующим по значимости фактором алгоритма была хроническая сердечная недостаточность. Значимость этого фактора составила 94 балла. Согласно алгоритму, среди 42 больных со сниженной толерантностью к физической нагрузке у 34 наблюдался летальный исход, ошибочных включений выживших больных в эту группу было немного (8).

Хотя значимость ортостатической гипотензии была ниже таковой остальных факторов – 73 балла, у 9 из 13 пациентов выявление ортостатической гипотензии

обеспечило безошибочную диагностику неблагоприятного прогноза. Значимость хронической почечной недостаточности (80 баллов) указывает на возможность эффективной оценки благоприятного прогноза у оставшихся после предыдущих ветвлений больных – алгоритм безошибочно идентифицировал 8 выживших среди 10 больных. Среди оставшихся 10 больных только лечение по схеме мелфалан-дексаметазон создает предпосылку для улучшения прогноза (2 больных), у остальных шансы неблагоприятного прогноза составляют 6 против 2.

Общее число ошибочных классификаций благоприятного прогноза составило 3 из 85, что указывает на удовлетворительную ценность алгоритма. Ошибка противоположного характера – установление неблагоприятного прогноза у больных AL-амилоидозом с благоприятным прогнозом (у 14) не является критической, так как все больные подлежат лечению.

Обсуждение

Применение современных методов диагностики и лечения привело к значительному увеличению продолжительности жизни больных AL-амилоидозом. До 1995 г. современный порог медианы продолжительности жизни преодолевали лишь 22,1% больных, а средняя продолжительность жизни составляла лишь 12 месяцев [3].

Особенностью AL-амилоидоза является малое влияние амилоидной нефропатии, в том числе тяжелого нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности, на общую выживаемость, хотя почечные проявления развиваются практически у всех больных. Ведущими факторами неблагоприятного прогноза были хроническая сердечная недостаточность и ортостатическая гипотензия. При этом в рамках одномерной таблицы суммарных показателей остается неясным,

каким образом у больных с хронической сердечной недостаточностью реализуется неблагоприятное влияние на прогноз, так как частота наиболее тяжелых структурно-функциональных изменений в миокарде (нарушение диастолической функции, снижение сократительной способности) не превышает 25%.

Для оценки “механики” этого прогрессирования необходимо, пользуясь терминологией французского мыслителя, автора известной монографии “Рождение клиники”, М.Фуко, насыщение “плоскости” таблицы “объемом” времени, т.е. изучение хронологии развития и взаимовлияния различных клинических проявлений амилоидоза. Хронологический подход к описанию течения AL-амилоидоза позволяет выделить 3-5 последовательных событий в развитии заболевания, среди которых наиболее важное значение имеют клинический дебют и событие 2, наступающее приблизительно через 12 месяцев от дебюта. Важность события 2 подчеркивается тем, что к этому времени формируется важнейший клинический признак AL-амилоидоза — системность поражения, что дает ключ к установлению диагноза, которое следует за событием 2. Все последующие события, развивающиеся в условиях уже установленного диагноза и начатого лечения, по-видимому, в большей мере отражают сохраняющуюся инерцию прогрессирования заболевания, так как начатое лечение еще не успевает проявить свой эффект, но не сопровождаются существенным усугублением тяжести состояния.

Важнейший фактор неблагоприятного прогноза, выявленный по суммарной таблице и сохраняющий свое значение в дебюте, — хроническая сердечная недостаточность на этапе события 2 теряет свое самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение, в отличие от ортостатической гипотензии. Влияние хронической сердечной недостаточности на прогноз реализуется на этом этапе в основном через формирование хронической почечной недостаточности. Именно с таким сочетанием ассоциирована смертность больных AL-амилоидозом. Противоречивое влияние хронической почечной недостаточности на прогноз по данным суммарной таблицы указывает на то, что она является не самостоятельным фактором, а условием, дестабилизирующим внутрисердечную гемодинамику вплоть до летального исхода. Эти данные позволяют акцентировать внимание на особой роли нарушенных кардиоренальных взаимоотношений в прогрессировании AL-амилоидоза.

Единственным фактором, способным оборвать прогрессирование заболевания в условиях системного поражения, является применение современных быстродействующих схем лечения. Это косвенно доказывает, что сами депозиты амилоида не являются существенным фактором повреждения тканей, более важен токсический эффект легких цепей иммуноглобулинов, предшественников амилоида. Элиминация амилоидогенных предшественников, вероятно, является одной из причин снижения роли хронической сердечной недостаточности в прогрессировании AL-амилоидоза и фак-

тором, предотвращающим развитие хронической почечной недостаточности. Это позволяет упредить формирование прогностически неблагоприятного кардиоренального континуума, определяющего позднюю смертность больных AL-амилоидозом.

Заключение

С целью эффективной оценки прогноза у больных AL-амилоидозом важно выделять в течении заболевания 2 фазы — клинический дебют и прогрессирование хронической болезни почек. Оценка прогноза в фазу клинического дебюта в первую очередь связана с выявлением синдромов ортостатической гипотензии и хронической сердечной недостаточности. О риске быстрого прогрессирования свидетельствует ассоциация хронической сердечной недостаточности с выраженными структурно-функциональными нарушениями в сердце по данным эхокардиографии. Важнейшим самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза при AL-амилоидозе, потенцирующим влияние хронической сердечной недостаточности, является хроническая почечная недостаточность, что позволяет выделять в течении системного AL-амилоидоза фазу прогрессирования хронической болезни почек. Наиболее радикальным способом улучшения прогноза у больных является своевременное применение современных схем лечения AL-амилоидоза на основе бортезомиба.

Конфликт интересов: нет.

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209-213.
2. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161:525-32.
3. Kyle R, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45-59.
4. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103(10):3960-3.
5. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-9.
6. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-95.
7. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int* 2017;92(6):1476-83.
8. Халафян А.А. Учебник Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: Бином, 2007, 600 с.

Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis

V.V. Rameev, L.V. Kozlovskaya, A.S. Rameeva, P.P. Tao, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis.

Material and methods. We conducted a retrospective study in consecutive patients with systemic AL-amyloidosis, which were admitted to our clinic in 1995-2017. Diagnosis of

amyloidosis was verified histologically by Congo red staining and polarized microscopy.

Results. In patients with AL-amyloidosis, chronic heart failure and orthostatic hypotension were associated with the worst survival and the highest risk of death. In the later term, a higher mortality coincided with development of chronic renal failure that reduced a prognostic significance of chronic heart failure. At this time, expected survival in patients with and without orthostatic hypotension and/or chronic renal failure was 28 vs. 123 months, respectively ($p=0.00007$). Multifactorial analysis showed that the use of bortezomib-based rapidly acting regimens of treatment is the only possible approach to improve prognosis in patients with AL-amyloidosis.

Conclusion. Orthostatic hypotension and chronic heart

failure are associated with poor prognosis in patients with AL-amyloidosis. However, their unfavorable effect is mediated by chronic renal failure.

Key words. *AL, amyloidosis, monoclonal gammopathy, plasmatic dyscrasia, cardiomyopathy, chronic renal failure, chronic renal disease, orthostatic hypotension, bortezomib.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):49-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56.