

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**НЕ VAL30MET-ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. ОБЗОР СВЕДЕНИЙ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Гудкова А. Я.<sup>1,2</sup>, Полякова А. А.<sup>1,2</sup>, Амелин А. В.<sup>2</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>, Крутиков А. Н.<sup>1</sup>, Тишкова В. М.<sup>1</sup>, Грозов Р. В.<sup>1</sup>, Рыжкова Д. В.<sup>1</sup>, Макурова Т. В.<sup>1</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>, Семернин Е. Н.<sup>1,2</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1,2</sup>

Представлен обзор сведений литературы и клиническое наблюдение с не Val30Met-транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией. Обсуждены алгоритмы диагностики и врачебной тактике на современном этапе.

**Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 121–128**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-121-128>

**Ключевые слова:** генетический транстиретиновый амилоидоз, транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, Val30Met мутация.

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Гудкова А. Я.\* — зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, Полякова А. А. — с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, м.н.с. лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, Амелин А. В. — д.м.н., профессор кафедры неврологии с клиникой, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Крутиков А. Н. — в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Тишкова В. М. — врач кардиолог, Грозов Р. В. — к.м.н., врач-патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отделом ЛРК № 1, Рыжкова Д. В. — руководитель научно-клинического объединения

ядерной медицины, зав. НИЛ ядерной медицины НИО лучевой диагностики, д.м.н., врач-радиолог высшей категории, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, Макурова Т. В. — клинический ординатор НИЛ ядерной медицины, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института Молекулярной биологии и генетики, Семернин Е. Н. — к.м.н., руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Шляхто Е. В. — академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexagood-1954@mail.ru

КМП — кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ТТР — транстиретин, АТТР — транстиретиновый амилоидоз, АТТР-КМП — транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, mt — мутантный тип, wt — нормальный, “дикий” тип, ЧСС — частота сердечных сокращений, РФП — радиофармпрепарат, Эхо-КГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, 99mTc-DPD — 99-технеций-3,3-дифосфоно-1,2-пропанокарбокислотная кислота.

Рукопись получена 25.09.2017

Рецензия получена 09.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

**NON-VAL30MET-TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE**

Gudkova A. Ya.<sup>1,2</sup>, Polyakova A. A.<sup>1,2</sup>, Amelin A. V.<sup>2</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>, Krutikov A. N.<sup>1</sup>, Tishkova V. M.<sup>1</sup>, Grozov R. V.<sup>1</sup>, Ryzhkova D. V.<sup>1</sup>, Makurova T. V.<sup>1</sup>, Kostareva A. A.<sup>1,2</sup>, Semernin E. N.<sup>1,2</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1,2</sup>

A literature review presented, with a clinical observation of non-Val30Met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Modern diagnostic and management algorithms discussed.

**Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 121–128**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-121-128>

Амилоидоз сердца — это отложение во внеклеточном матриксе аномального фибриллярного белка (амилоида) вследствие генетических и негенетических форм системного и локального амилоидоза. В последнее десятилетие 21 века стало понятно, что системные и локальные формы амилоидоза не являются редкими заболеваниями. Диагностика амилоидной кардиомиопатии является одной из основных проблем, с которой сталкиваются врачи при лечении пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, ассоциированной с фенокопиями кардиомиопатий (КМП), в первую очередь гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и рестриктивной КМП. Это справедливо для поражения сердца при системном AL-амилоидозе, семейных и спорадиче-

**Key words:** genetic transthyretin amyloidosis, transthyretin amyloid cardiomyopathy, Val30Met mutation.

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

ских случаях генетически обусловленного транстиретинового амилоидоза (АТТР) мутантного (mt) типа, а также вследствие конформационных изменений молекулы белка нормального, “дикого” (wt) транстиретины при старении пациентов [1]. Нестабильность тетрамера транстиретины (ТТР), вызванная мутациями и/или связанная с возрастом, приводит к диссоциации тетрамера ТТР на мономеры и на мономеры + C-концевые фрагменты, что вызывает неправильный фолдинг и агрегацию вариантных мономеров ТТР с образованием токсичных амилоидогенных промежуточных продуктов и амилоидных фибрилл [2, 3].

Наиболее часто наследственная транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (АТТР-КМП) встреча-

**Таблица 1**  
**Динамика клинических диагнозов**

Динамика клинических диагнозов	
2015г (октябрь)	ИБС, постинфарктный (ИМ неизвестной давности) кардиосклероз
2016г	Миокардитический кардиосклероз. Миокардит от октября 2015г. Системный амилоидоз. ГКМП необструктивная форма. Болезнь накопления?
2017г (январь)	Транстретиновый амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек?, кожи. ХСН. Желудочковые нарушения сердечного ритма 5 градации по Руап, пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Железодефицитная анемия.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда.

ется при смешанном (Val30Met-АТТР, поздний дебют) и кардиомиопатическом (не Val30Met-АТТР) вариантах заболевания [4, 5]. Известны мутации, вызывающие семейные и спорадические формы заболевания, которые ассоциированы с преимущественным развитием АТТР-КМП (например, Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met) [6–8]. Данный вариант заболевания является наиболее сложным в плане диагностики, так как биопсия слизистой щęki, кишечника или почек неинформативна. АТТР-КМП плохо диагностируется, особенно в случаях, когда неврологическая симптоматика умеренно выражена или отсутствует. Спектр клинических проявлений варьируется от только неврологических симптомов при семейной форме заболевания в эндемичных регионах до поражения преимущественно сердечно-сосудистой системы в спорадических случаях в неэндемичных регионах [7, 8]. Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз при подозрении на (mt)АТТР-КМП — это случаи изолированного поражения сердца при саркоидозе, атипичные формы болезни Андерсена-Фабри, а также пациенты с изолированным или преимущественным поражением сердца при AL-амилоидозе [9]. Диагностика не Val30Met-АТТР-КМП сложна из-за редкости этой патологии, недостаточной осведомленности врачей и труднодоступности методов визуализации миокарда в широкой клинической практике.

Приводим описание собственного клинического наблюдения.

**Жалобы:** Пациент Ж., 63 лет, предъявляет жалобы на общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, возникающую при быстрой ходьбе на расстоянии более 400 м и при подъеме на три этажа, отеки нижних конечностей до середины голени. Перебои в работе сердца, боли ангинозного характера не описывает. Кашель с кровохарканьем, пресинкопе и синкопе отрицает. Одышка в покое, эпизоды сердечной астмы отсутствуют. Спит с низким изголовьем.

**Анамнез заболевания:** Ранее считал себя практически здоровым. В настоящее время — военный пенсионер, работает охранником в частной фирме. С июля 2015г стал отмечать периодическое появление к вечеру отеков нижних конечностей и одышки при физической нагрузке. В октябре 2015г заболел остро, возник приступ слабости, нехватки воздуха. Далее появилась лихорадка (максимально до 38° С), на этом фоне усилилась одышка, выросли отеки ног (до колен). По приезду в РФ обратился в поликлинику по месту жительства с последующей госпитализацией в военный госпиталь. При обследовании по данным рентгенограммы органов грудной клетки верифицирована пневмония. Клинически не исключалась тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография легких: данных за тромбоэмболию крупных ветвей не получено. Минимальный гидроторакс справа. Уровень Д-димера не определялся. При ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей от 29.10.15г: варикозное расширение вен нижних конечностей, без зон текущего тромбоза. Проводилась антибактериальная терапия, назначены статины, дезагреганты, бета-адреноблокаторы, диуретики.

На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение проявлений сердечной недостаточности, купирование отекающего синдрома, достигнута компенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровне I-II функционального класса.

При повторной госпитализации (01-2017г) проводился дифференциальный диагноз между миокардитическим кардиосклерозом и поражением сердца при амилоидозе. Динамика клинических диагнозов приведена в таблице 1.

**Анамнез жизни:** считал себя практически здоровым, служил в рядах вооруженных сил, занимался спортом (в молодости — борьбой). Артериальное давление при регулярных профилактических осмотрах 120/80 мм рт.ст.

**Объективно:** общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Состояние питания удовлетворительное. Вес 62 кг; рост 164 см; индекс массы тела 23,05 кг/м<sup>2</sup>; площадь поверхности тела — 1,68. Кожные покровы бледные. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Склеры обычной окраски. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Сердечно-сосудистая система: пульс 66 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Артериальное давление в положении стоя на 3 минуте: 100/65 мм рт.ст. При осмотре патологические пульсации не определяются. Аускультативно: тоны сердца приглушены, I тон >II на верхушке. Небольшой систолический шум над поверхностью сердца. Дыхание жесткое, хрипов нет. Шум трения плевры справа в нижних отделах. Отеки ног до середины голе-

Таблица 2

Оценка функции почек

Биохимическое исследование	Исследование мочи
Мочевина 11,10 > ммоль/л (2,50-8,30)	Диурез суточный 1,90 л (0,00-3,00) Суточная экскреция белка 0,34 > г/сут. (0,00-0,15)
СКФ по СКД-EPI 52 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , что соответствует стадии ХБП С 3а по классификации KDIGO 2013г	Что соответствует А2 выраженности протеинурии по классификации KDIGO 2013г

**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек), KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes (заболевание почек: улучшение глобальных результатов лечения).

Таблица 3

Липидограмма

(динамика до и на фоне приема розувастатина)

До приема	На фоне лечения
Холестерин 4,83 ммоль/л	Холестерин 2,98 ммоль/л
Триглицериды 1,0 ммоль/л	Триглицериды 0,68 ммоль/л
Холестерин ЛПВП 0,79 ммоль/л	Холестерин ЛПВП 0,88 ммоль/л
Холестерин ЛПОНП 0,45 ммоль/л	Холестерин ЛПОНП 0,31 ммоль/л
Холестерин ЛПНП 3,59 ммоль/л	Холестерин ЛПНП 1,47 ммоль/л
Коэффициент атерогенности 5,11	Коэффициент атерогенности 2,39

**Сокращения:** ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

ней. Щитовидная железа не увеличена. Костно-мышечная система развита удовлетворительно, движения в суставах в полном объеме. Зев чистый. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичны при пальпации.

**Данные инструментальных и лабораторных исследований.**

**Рентгенография органов грудной клетки:** на рентгенограммах органов грудной клетки в двух проекциях свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких не определяются. Сосудистый рисунок умеренно усилен в прикорневых отделах, тень легочной артерии расширена. Синусы свободны. Диафрагма расположена правильно, контуры ее четкие. Тень сердца с увеличением левого желудочка, левого и правого предсердий.

**УЗИ органов брюшной полости:** печень не увеличена. Косой вертикальный размер — 14 см. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Уплотнение чашечно-лоханочной системы обеих почек.

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи без клинически значимых отклонений. Биохимический анализ крови: Железо 9,21 мкмоль/л (10,6-28,3), Общая железосвязывающая способность 46,1 мкмоль/л (44,8-71,6).

*Железодефицитная анемия легкой степени.*

**Оценка функции печени:**

Билирубин общий 21,5 мкмоль/л (3,4-20,5)

Билирубин прямой 12,0 мкмоль/л (2,0-5,1)

Билирубин не прямой 9,5 мкмоль/л

АСТ 33,2 Ед/л (0,0-37,0)

АЛТ 28,2 Ед/л (0,0-40,0)

*Аминотрансферазы в пределах нормальных значений.*

Оценка функции почек представлена в таблице 2.

**Коагулограмма:** АЧТВ 29,0 сек (28,0-40,0)

Протромбиновое время 15,6 сек (11,0-15,0)

Протромбин (по Квику) 66,13% (80,0-120,0)

МНО 1,57 (0,65-1,11)

Липидограмма представлена в таблице 3.

**Миелограмма:** костный мозг умеренно богат клеточными элементами. Гранулопоэз зрелый. Эритропоэз нормобластический, сужен. Плазматические клетки в небольшом количестве, без морфологических особенностей.

**Free lite assay:** каппа-цепи — 23,78 мг/л (3,30-19,40), лямбда-цепи — 24,38 мг/л (5,71-26,30), отношение каппа/лямбда — 0,98 (0,26-1,65). Диагностически незначимое повышение одновременно каппа и лямбда-цепей, отношение каппа/лямбда соответствует нормальным значениям.

**Белок Бенс-Джонса в моче** — отрицательный.

**Консультация гематолога:** данных за AL-амилоидоз, моноклональную гаммапатию неопределенного значения в настоящее время не получено. Показано дообследование у кардиолога, проведение биопсии подкожно-жировой клетчатки, решение вопроса о биопсии миокарда при отсутствии данных за поражение других локализаций.

**Осмотр невролога (2017г):** На момент осмотра субъективных и объективных признаков сенсорной, вегетативной и моторной полинейропатии нет. Для исключения доклинических проявлений амилоидной сенсорной полинейропатии рекомендовано проведение электронейромиографии.

При **электромиографии** — без патологии.

**Инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы:**

**Электрокардиография (ЭКГ)** — признаки не специфичны, наряду с косвенными признаками гипертрофии ЛЖ и ПЖ, а также увеличения ЛП и ПП, обращает внимание низковольтажный тип ЭКГ, что продемонстрировано на рисунке 1. Гипердиагностика ИБС нередко имеет место у больных с системными формами амилоидоза: ненаращение зубца r, элевация сегмента ST; признаки субэндокардиальной ишемии (“псевдоинфарктные” изменения, инфаркт миокарда без Q); низковольтажный тип ЭКГ; смещение переходной зоны влево (V6); увеличение левого и правого предсердий.

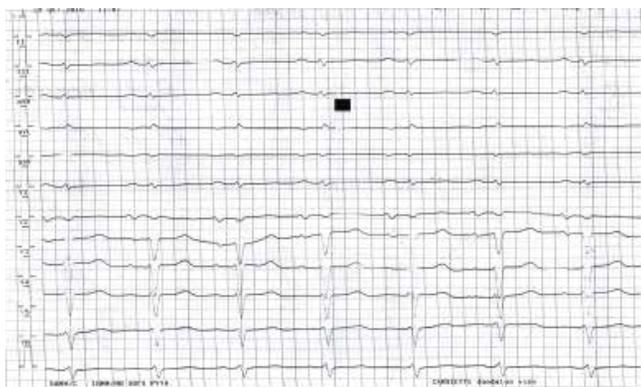


Рис. 1. ЭКГ пациента.

**Суточное мониторирование ЭКГ.** 03.11.2015: Синусовый ритм с частотой от 51 до 105 (средняя 67) уд./мин. Одиночные желудочковые экстрасистолы — 112 (1 градация по Ryan), одиночные наджелудочковые экстрасистолы — 114. Парные наджелудочковые экстрасистолы — 8. Групповые наджелудочковые экстрасистолы — 1. Ишемических изменений не зарегистрировано, толерантность к физической нагрузке снижена.

20.01.2017: Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) от 55 до 119 (средняя 69) уд./мин. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan.

Пароксизм желудочковой мономорфной тахикардии 3 типа с ЧСС 175 уд./мин. Вариабельность сердечного ритма значительно снижена.

Пациент обсужден с хирургами-аритмологами: показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора с предварительной коронароангиографией в плановом порядке для профилактики внезапной сердечной смерти.

Выполнена **стресс-эхо-КГ** от 06.11.2015: 11 MET (метаболический эквивалент), ЧСС 127 уд./мин (79% от максимальной). Тест расценен как положительный. На высоте нагрузки — акинезия базальных, срединных сегментов боковой, нижней стенки, средне-заднего сегмента, гипокинезия нижнего и бокового апикальных сегментов, улучшение сократимости передне-перегородочных сегментов. До нагрузки — диффузная гипокинезия. Рекомендовано проведение коронароангиографии.

**По коронароангиографии** от 19.11.15г: Передняя межжелудочковая артерия — стеноз на границе средней и дистальной трети до 50%. Показаний к реваскуляризации не было.

Динамика **ЭхоКГ исследований** представлена в таблице 4 и на рисунках 2, 3.

На планарных скintiграммах (рис. 4А) грудной клетки в передней, задней и двух боковых проекциях отмечается гиперфиксация остеотропного радиофармацевтического препарата (РФП) <sup>99m</sup>Tc-пирофос-

Таблица 4

Динамика Эхо-КГ исследований

	19-11-2015	17-01-2017	05-04-2017
КДО, мл	94	93	67
КСО, мл	68	57	48
ФВ, %	24-26	24	41 (Тейхольц)
тМЖП, мм	14,5	15	Баз14,9/сп13,2/ап16,7
КДР, мм	45,4	45	48
КСР, мм	39,7	37	38
тЗС ЛЖ, мм	13,3	13	13,6
ЛП, мм	45	44	51
ИММ, г/м <sup>2</sup>	Масса 297	139	169
СДЛА, мм рт.ст.	47-50	45-50	53
ПП, мм	55*48	51*60	54*63
ПЖ, мм	27,2	4-камерная 32	Парастерн. 35
тПСПЖ, мм	5,1	6	6
Кинетика	Не изменена	Диффузная гипокинезия	
Заключение	МР 2, ТР 2, выпот 5-6 мм. Диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу. ЛГ 2 ст.	МР 1, ТР 1. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. Гипертрофия ПЖ. Снижена сократительная способность ПЖ (TAPSE 11). Выпот до 6 мм	Диффузная гипокинезия. Зернистая инфильтрация миокарда. Снижена сократительная способность ПЖ (TAPSE 1,3 см, S' 13 см/сек). Выпот до 5 мм. ЛГ 2 ст. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу.

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ — фракция выброса ЛЖ, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, тЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ЛП — размер левого предсердия, ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПП — размер правого предсердия, ПЖ — размер правого желудочка, тПСПЖ — толщина передней стенки правого желудочка, МР — степень митральной регургитации, ТР — степень трикуспидальной регургитации, TAPSE — амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, ЛГ — легочная гипертензия.

фата в проекции сердца. На скантинитомограммах сердца отмечается повышенное накопление остеотропного РФП в миокарде левого и правого желудочков (рис. 4Б). Коэффициент дифференциального накопления сердце/контралатеральная область — 1,99. Учитывая высокие значения коэффициента дифференциального накопления сердце/контралатеральная область, высоко вероятна ТТР-связанная форма заболевания.

Выполнена биопсия подкожно-жировой клетчатки (фрагмент кожи и подкожной жировой клетчатки исследован в проходящем и поляризованном свете (использованы окраски гематоксилином и эозином, конго-красным, толуидиновым синим альциановым синим, по методу Ван Гизона), что представлено на рисунке 5 и 6: определяется очаговое отложение амилоида в глубоких отделах дермы, в подкожной жировой клетчатке, в стенке одной из мелких артерий жировой клетчатки. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия преальбумина.

Проводился дифференциальный диагноз между (wt-АТТР и mt-АТТР).

**Генетическое исследование:** обнаружена мутация Ala101Val в 3 экзоне гена ТТР.

**Наследственность (рис. 7):** мать — “ревматоидный артрит?” с поражением кистей рук, умерла внезапно от острой сердечной недостаточности в 74 года, отец умер от острого нарушения мозгового кровообращения в возрасте 75 лет.

Наследственность неизвестна. Многие близкие родственники погибли во время Великой отечественной войны. Можно с некоторой долей вероятности предположить наличие заболевания у матери, умершей в 74 года от сердечной недостаточности (если предположить, что имел место 2-сторонний карпальный синдром, который ошибочно трактовали как ревматоидный артрит). После выявления мутаций в гене ТТР, показано генетическое тестирование родственникам первой линии родства и наблюдение родственников, в случае, если они являются носителями патогенной мутации. Сестры и дочь являются гражданами другого государства и генетическое тестирование в данный момент для них недоступно, информация о результатах генетического тестирования у пробанда доведена до их сведения.

**Обсуждение**

При не Val30Met-АТТР поражение сердца в изолированном виде или более выраженное по сравнению с невропатией встречается достаточно часто, особенно в эндемических регионах, каковым, по видимому, и является наш пациент — уроженец города Минск. Изолированное поражение сердца при mt АТТР — “трудный” диагноз, требующий проведения сложного, порой дорогостоящего обследова-

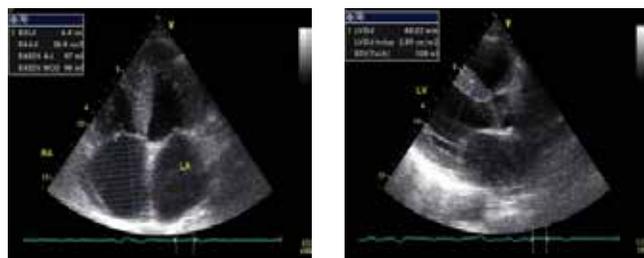


Рис. 2 и 3. Эхокардиография.

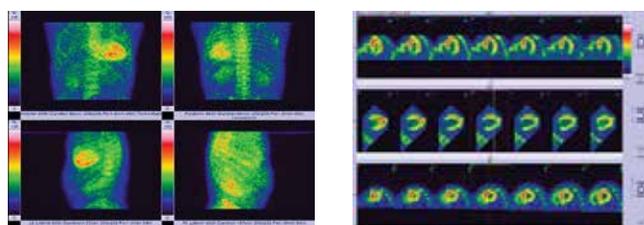


Рис. 4 (А, Б). Планарная скитиграфия (А) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца (Б).

**Примечание:** планарные скитиграммы грудной клетки в передней, задней и двух боковых проекциях (А). Отмечается гиперфиксация остеотропного радиофармацевтического препарата 99mTc-пирофосфата в проекции сердца. На скантинитомограммах сердца (Б) отмечается повышенное накопление остеотропного РФП в миокарде в миокарде левого и правого желудочков.

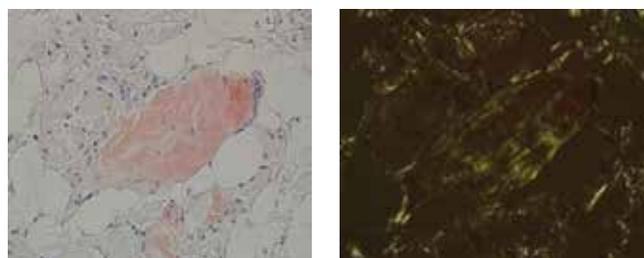


Рис. 5 и 6. Окраска масс амилоида конго красным и просмотр в поляризованном свете.

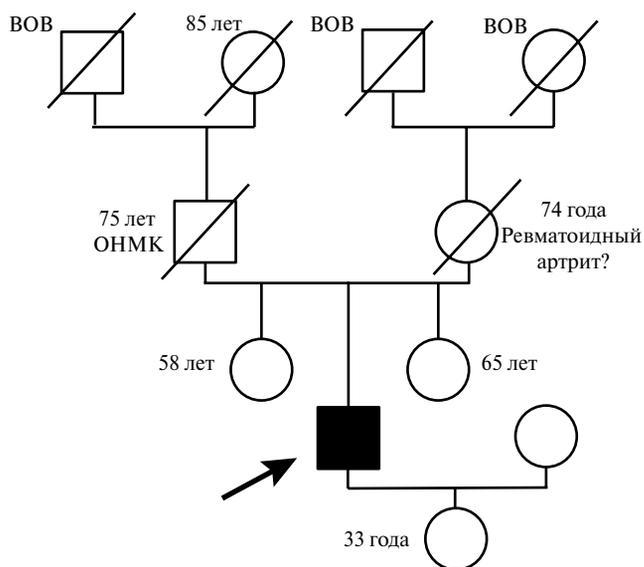


Рис. 7. Генеалогическое дерево. **Сокращения:** ВОВ — Великая Отечественная война, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

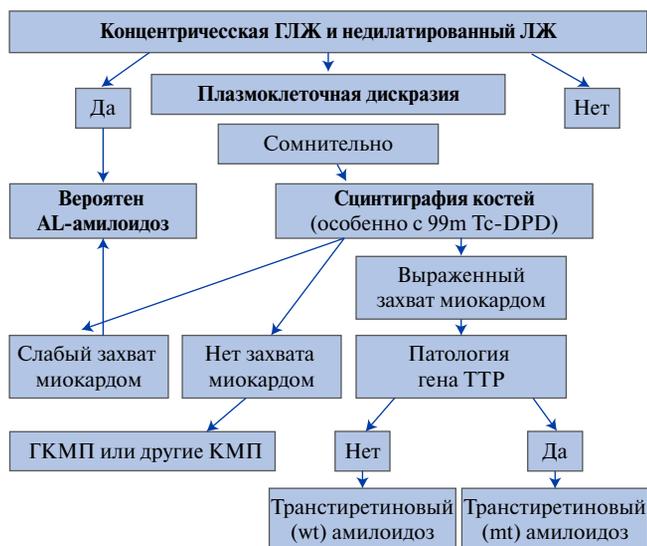


Рис. 8. Дифференциальный диагноз амилоидоза.

ния с привлечением смежных специалистов, в первую очередь, ядерных кардиологов, гематологов и неврологов. Диагноз часто устанавливается на поздних стадиях заболевания или пропускается из-за отсутствия специфических клинических и Эхо-КГ признаков. Есть серьезные основания считать, что большая часть пациентов с амилоидозом сердца (как и в демонстрируемом нами случае), до настоящего времени наблюдается под кодами других заболеваний. Основанием для предположения о возможном поражении сердца амилоидозом у нашего пациента явилась выраженная “беспричинная” симметричная гипертрофия левого и правого желудочков, подходящая под определение ГКМП, но при этом с прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью. Ни один из отдельно взятых ЭКГ- или ЭхоКГ-признаков не является патогномичным для амилоидоза сердца, однако, аномальное соотношение вольтаж/масса (комбинация ЭКГ (низкий вольтаж) + увеличение толщины стенок левого желудочка  $\geq 12$  мм при ЭхоКГ) имеют чувствительность — 75%, специфичность — 67% [10].

Для установления диагноза необходимо доказать наличие отложений амилоида в биоптате и идентифицировать патогенный вариант в гене *TTR*. Возможность прижизненной диагностики амилоидной КМП (наследственной и возраст-связанной форм) стала возможна с внедрением в клиническую практику сцинтиграфии миокарда (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) с пирофосфатом [11]. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГКМП от 2014г, сцинтиграфия костей (особенно с  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD или однофотонная эмиссионная компьютерная томография с пирофосфатом) должна рассматриваться при

подозрении на поражение сердца амилоидозом (класс Па, уровень доказательности В) [9].

Тщательный анализ течения заболевания у таких пациентов должен включать активный поиск возможных “красных флагов”, которые могут указывать на правильный окончательный диагноз. Так, например, к группе риска относятся пациенты, которые имеют беспричинную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), прежде всего нарастание толщины стенок ЛЖ на фоне прогрессирования проявлений хронической сердечной недостаточности. Как стало показано в последние годы, метод остеосцинтиграфии является альтернативой, и в ряде случаев позволяет установить диагноз транстриетинового амилоидоза сердца без необходимости морфологического исследования, что, несомненно, значительно расширяет возможности прижизненной диагностики.

Сцинтиграфия костей (особенно с  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) позволяет дифференцировать AL- и АТТР- формы амилоидоза по интенсивности поглощения радиофармпрепарата (РФП). Сильный захват РФП наблюдается при АТТР, слабый при AL-амилоидозе. При неамилоидных формах кардиомиопатий захват РФП миокардом отсутствует, что продемонстрировано на рисунке 8.

Сцинтиграфическая картина у нашего пациента характерна для амилоидоза сердца.

При генетическом исследовании обнаружена мутация p. Ala101Val (Ala81Val) [7]. Ранее эта мутация уже была описана у пациентов в Великобритании. Важно отметить, что в описанных случаях также имело место изолированное поражение сердца [7]. Установление конкретной мутации с помощью генетического тестирования важно для оценки прогноза и выбора метода лечения [12].

Наиболее часто на практике приходится проводить дифференциальный диагноз между поражением сердца при не Val30Met транстриетиновом амилоидозе и преимущественным (или изолированным) поражением сердца при AL-амилоидозе. Известно, что 25% больных с наследственным АТТР-амилоидозом имеют моноклональную гаммапатию неопределенного значения (MGUS) [13, 14]. Вместе с тем пациенты могут страдать кардиальными формами AL-амилоидоза и нести генетический вариант, который не является причиной амилоидоза. Важно отметить, что при этом, наблюдаемый нами пациент не имел моноклональной гаммапатии, при исследовании уровня свободных каппа и лямбда цепей в сыворотке крови и моче методом free light assay не получено превышения концентрационных порогов легких цепей иммуноглобулинов в крови и моче [11].

Важность ранней постановки этиологического диагноза связана и с принципиально разными подходами к терапии при AL- и TTR-амилоидозах.

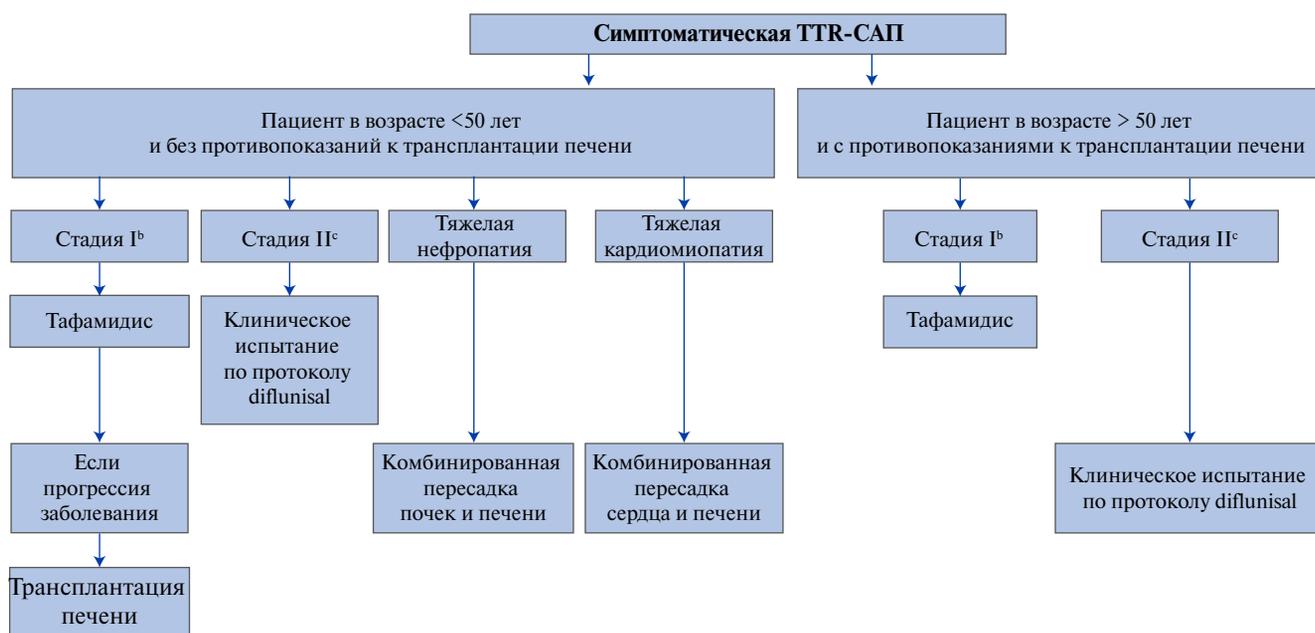


Рис. 9. Стратегия для специфической терапии при TTR-САП.

**Примечание:** адаптировано из First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy Curr Opin Neurol. 2016 Feb; 29(Suppl 1): S14-S26.

**Сокращения:** ПП — противопоказания, ТП — трансплантация печени, TTR-САП — транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия.

Благодаря разработке антиамилоидной терапии стали известны новые достижения в лечении Val30Met-АТТР-полинейропатии. Французский маркетинговый комитет в сентябре 2011г дал разрешение на применение тафамидиса (Vyndaqel, Pfizer, Нью-Йорк, США) для лечения TTR-амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией стадии I [15-17].

Тафамидис также является альтернативным лечением для больных, которым противопоказана трансплантация печени. Показания для его назначения зависят от стадии болезни, возраста пациентов, длительности течения заболевания и сопутствующего поражения сердца. Эффективность препарата показана у больных с Val30Met TTR-полинейропатией. Тафамидис хорошо переносится у пациентов на I стадии, хотя могут быть побочные эффекты (желудочно-кишечные расстройства, мочеполовые инфекции) [16, 17].

Нет убедительных данных о лечении тафамидисом пациентов со стадией II или III, АТТР-полинейропатией или тех, у кого есть семейная АТТР-КМП (рис. 9).

Проводятся клинические испытания препарата дифлунисал. Дифлунисал — хорошо известное нестероидное противовоспалительное лекарство, которое, как было показано *in vitro*, может связываться с T4-связывающим сайтом на тетрамере TTR и ингибировать фибриллогенез как “нативного” wt TTR, так и мутантных вариантов TTR [8, 15, 16]

В отсутствие этиопатогенетических подходов при изолированном поражении сердца амилоидозом единственным методом лечения является симптоматическая терапия (диуретики, установка электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора) и трансплантация сердца-печени [15]. Вместе с тем, в настоящее время антисмысловые олигонуклеотиды проходят клиническую проверку. Этот подход к лечению АТТР в настоящее время изучается в клинических испытаниях (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Антисмысловые олигонуклеотиды — небольшие синтетические одонитевые олигонуклеотиды, создаваемые для ингибирования синтеза “целевого” белка путем селективного связывания с РНК, кодирующей этот “целевой” белок, тем самым предотвращая трансляцию. На основе антисмысловых олигонуклеотидов уже созданы лекарства для лечения некоторых видов рака, сахарного диабета, миодистрофии Дюшена и гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Ожидается, что эта стратегия будет эффективной для семейной амилоидной полинейропатии и транстиретиновой (wt) кардиомиопатии, поскольку снижение транстиретина мутантного и/или “дикого” типа должно снизить эффективность агрегации TTR, которая, как считается, вызывает полинейропатию и КМП [18, 19].

Важно отметить, что семейный скрининг среди родственников первой линии родства для выявления бессимптомных носителей мутаций в гене TTR, в том числе не Val30Met, с целью диагностики ранних эта-

пов ремоделирования миокарда является первостепенной задачей. Возможность анализа особенностей клинического течения заболевания в динамике и регистрации первых признаков увеличения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, особенно на фоне “беспричинных” нарушений сердечного ритма и проводимости, позволит в будущем оценивать эффективность лечения, модифицирующего симптомы.

Таким образом, внедрение молекулярно-биологических и генетических исследований в клиническую практику позволило существенно расширить

представления об амилоидозе, сложившиеся со времен Рудольфа Вирхова. Ввиду многообразия этиологических факторов, патогенетических особенностей и клинических “масок” — амилоидоз по-прежнему остается “трудным диагнозом” и встречается чаще, чем диагностируется. Современная медицина в состоянии помочь таким пациентам, продлить жизнь, улучшить ее качество. Выявление семейных форм заболевания на ранней стадии уже в ближайшем будущем позволит оптимизировать врачебную тактику у пораженных членов семьи пробанда.

### Литература

- Haleakala AD, Gilmore JD, Hawkins PN. System amyloidosis. *Lancet* 2016; 387: 2641-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274.
- Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (30): 3219-30. DOI: 10.2174/138161208786404155.
- Johnson SM, Connelly S, Fearn C, et al. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol.* 2012; 421 (2-3): 185-203. DOI:10.1016/j.jmb.2011.12.060.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013; 34 (19): 1448-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 1086-97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7 (7): 398-408. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.67.
- Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. ed. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2018. ISSN: 2372-0697
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 31-49. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97 (1): 75-84. DOI: 10.1136/hrt.2009.190405.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133: 2404-12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- Picken MM. Amyloidosis—where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 545-51. DOI: 10.1043/1543-2165-134.4.545.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002; 346 (23): 1786-91. DOI: 10.1056/NEJMoa013354.
- Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood* 2006; 107 (9): 3489-91. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4148.
- Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016; 29 (Suppl. 1): S14-S26. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000289.
- Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail.* 2015; 8 (3): 519-26. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890.
- Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9629-34. DOI: 10.1073/pnas.1121005109.
- Johnson SM, Connelly S, Fearn C, et al. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol.* 2012; 421 (2-3): 185-203. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.12.060.
- Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39 (3): 225-33. DOI: 10.1111/jcpt.12145.