

Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов

Вилен Вилевич Рамеев^{1*}, Роман Петрович Мясников², Павел Петрович Виноградов¹,
Лидия Владимировна Козловская¹, Сергей Валентинович Моисеев¹,
Екатерина Игоревна Фомичева², Светлана Александровна Береговская²,
Елена Александровна Мершина³, Светлана Алексеевна Костина⁴,
Леонид Александрович Стрижаков¹, Анна Сергеевна Рамеева¹, Павел Полович Тао¹,
Оксана Михайловна Драпкина²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

⁴ Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Россия, 129327, Москва, Ленская ул., 15

В статье приводится наблюдение редкой наследственной формы системного ATTR-амилоидоза у русского пациента с обсуждением подходов к диагностике и лечению этой формы, в т.ч. на основе собственного опыта ведения таких больных. Даны современные представления о патогенезе заболевания, приведены подробные сведения о клинических проявлениях амилоидной кардиомиопатии и других органов. Характер структурных и гемодинамических изменений в сердце обсуждается на основе опыта, в т.ч. собственного, ультразвукового исследования сердца у больных амилоидозом сердца, в статье особо акцентируется внимание читателя на истинно инфильтративном характере транстретиновой амилоидной кардиомиопатии в отличие от AL-амилоидоза, при котором имеется существенный воспалительный компонент, определяющий более благоприятное естественное течение AL-амилоидоза сердца. В статье обсуждены вопросы дифференциального диагноза различных типов амилоидоза, указаны диагностические трудности, связанные со слабой конгофилией транстретинового амилоидоза, и в то же время обосновывается необходимость морфологической верификации диагноза. Обсуждены современные методы лечения ATTR-амилоидоза.

Ключевые слова: ATTR-амилоидоз, AL-амилоидоз, транстретин, тафамидис, рестриктивная кардиомиопатия, диастолическая сердечная недостаточность, NT-proBNP, тканевая доплерометрия, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия миокарда.

Для цитирования: Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., Козловская Л.В., Моисеев С.В., Фомичева Е.И., Береговская С.А., Мершина Е.А., Костина С.А., Стрижаков Л.А., Рамеева А.С., Тао П.П., Драпкина О.М. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):349-358. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358

Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage

Vilen V. Rameev^{1*}, Roman P. Myasnikov², Pavel P. Vinogradov¹, Lidiya V. Kozlovskaya¹, Sergei V. Moiseev¹, Ekaterina I. Fomicheva², Svetlana A. Beregovskaya², Elena A. Merschina³, Svetlana A. Kostina⁴, Leonid A. Strizhakov¹, Anna S. Rameeva¹, Pavel P. Tao¹, Oxana M. Drapkina²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

²National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

³Lomonosov Moscow State University. Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

⁴Eramishanzev Moscow City Clinical Hospital. Lenskaya ul. 15, Moscow, 129327 Russia

The article presents the case report of a rare hereditary form of systemic ATTR-amyloidosis in Russian patient with a discussion of approaches to the diagnosis and treatment of this form, also based on the own experience in the management of such patients. Modern ideas about the pathogenesis of the disease as well as detailed information about the clinical manifestations of amyloid cardiomyopathy and of other organs are presented. The nature of structural and hemodynamic changes in the heart is discussed on the basis of experience, including own, ultrasound examination of the heart in patients with amyloidosis, especially the article focuses the reader's attention on the true infiltrative nature of transtretin amyloid cardiomyopathy in contrast to AL-amyloidosis, in which there is a significant inflammatory component that determines a more unfavorable natural course of AL-amyloidosis of the heart. The article discusses the differential diagnosis of different types of amyloidosis, the diagnostic difficulties associated with weak congophilia of transtretin amyloidosis and at the same time substantiates the need for morphological verification of the diagnosis. Modern methods of treatment of ATTR-amyloidosis are discussed

Keywords: amyloidosis, ATTR, AL, transthyretin, tafamidis, restrictive cardiomyopathy, diastolic heart failure, NT-proBNP, tissue Doppler echocardiography, magnetic resonance imaging, myocardial scintigraphy.

For citation: Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P., Kozlovskaya L.V., Moiseev S.V., Fomicheva E.I., Beregovskaya S.A., Merschina E.A., Kostina S.A., Strizhakov L.A., Rameeva A.S., Tao P.P., Drapkina O.M. Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):349-358. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358

Received / Поступила: 19.03.2019

Accepted / Принята в печать: 17.05.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
vrameev@mail.ru

Общее представление и классификация системного амилоидоза

Системный амилоидоз представляет собой группу заболеваний, которые характеризуются прогрессирующим внеклеточным накоплением нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида [1,2]. Фибриллы толщиной 5-10 нм отличаются высокой упорядоченностью, благодаря обилию β -складчатой конформации во вторичной структуре белка-амилоидообразователя. Такая упорядоченность строения придает амилоиду кристаллоподобные свойства («кристалл на плоскости»), что проявляется способностью к двойному лучепреломлению, которое выявляют при окраске конго-красным. Амилоид, окрашенный этим красителем, при микроскопии в поляризованном свете меняет цвет с красного на яблочно-зеленое свечение, это является главным диагностическим критерием амилоидоза [1,2]. Амилоид нарушает архитектуру пораженных тканей и является причиной дисфункции органов.

Различия между многообразными клиническими формами амилоидоза обусловлены отложением разных белков-предшественников, изменения конформации которых приводят к их дестабилизации и образованию фибрилл. В настоящее время известно более 30 амилоидогенных белков, но чаще всего выявляют АА-амилоидоз, обусловленный накоплением белка острой фазы – SAA, при хронических воспалительных заболеваниях и AL-амилоидоз (более редкие его варианты AN, AHL, в аббревиатуре L – легкие цепи иммуноглобулинов (light chains of immunoglobulins), H – тяжелые цепи иммуноглобулинов (heavy chains of immunoglobulins), развивающийся при отложении моноклональных иммуноглобулинов у больных лимфоплазматочными дискразиями, в т.ч. множественной миеломой [1,2].

История изучения и частота ATTR-амилоидоза

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз впервые был описан Corino Andrade в 1952 г. у 76 больных из Северной Португалии с аутосомно-доминантной амилоидной полиневропатией с преимущественным поражением нервов ног и тазовых органов. Этот вариант амилоидоза способен образовывать эндемичные очаги (Северная Португалия, Северная Швеция, Бразилия, Южная Япония), локализация которых вполне соответствует географии португальских миграций в период средневековья и эпохи великих географических открытий. По этой причине до недавнего времени считали, что на территории России эта форма амилоидоза не встречается. Однако в настоящее время, после внедрения в клиническую практику методов молекулярно-генетической диагностики мутаций транстиретины, среди 359 больных системным амилоидозом, наблюдаемых в клинике им. Е.М. Тареева, ATTR диаг-

ностирован у 5% больных, а с учетом бессимптомных носителей патогенных мутаций – у 8%. Эти данные являются несомненным указанием на орфанность этой формы заболевания, однако важнее отметить, что ATTR-амилоидоз встречается на территории России с частотой, равной среднеевропейскому показателю для не эндемичных зон. Более того, этнический состав пациентов нашей группы, скорее, соответствует национальному составу России (русские – 54%, татары – 15%, поляки – 15%, евреи – 8%, армяне – 8%), а в семейном анамнезе пациентов отсутствуют указания на возможность контактов с эндемичными зонами ATTR. Длительное время (медиана 69 мес, межквартильный размах 42-98 мес), необходимое для установления диагноза от начала первых проявлений, указывает на недостаточную информированность врачей об этом заболевании, и, вероятно, можно думать в целом о гиподиагностике ATTR в России. Эта проблема особенно актуальна для неврологов и кардиологов, т.к. прогноз ATTR в первую очередь определяется поражением сердца и нервной системы.

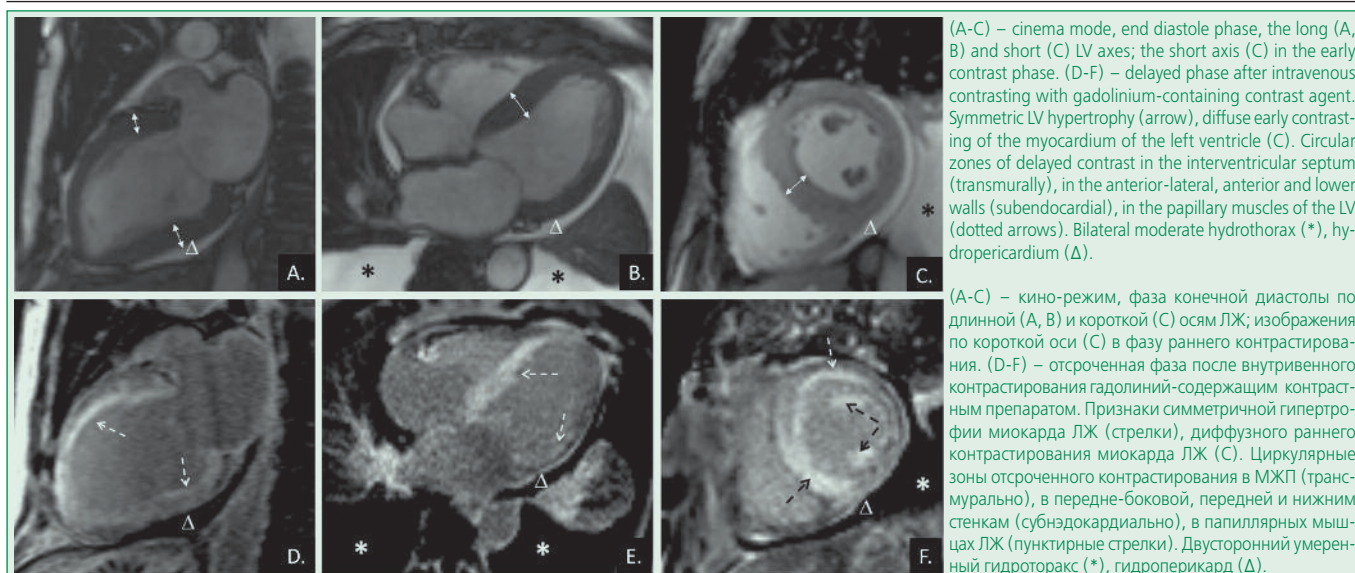
Клинические проявления и диагностика ATTR-амилоидоза

Приводим собственное клиническое наблюдение наследственного ATTR-амилоидоза с обсуждением современных подходов к диагностике, лечению и возникающих в связи с этим трудностей.

Больной 65 лет, этнический русский. С 2012 г. появилось снижение болевой, температурной и тактильной чувствительности в области кистей и стоп по типу «перчаток» и «носков». В январе 2013 г. в ходе стационарного обследования была диагностирована дистальная сенсорная полиневропатия.

При электромиографии в мае 2015 г. в нервах ног выявлены грубые аксонально-демиелинизирующие нарушения, наиболее выраженные в малоберцовых нервах. В нервах рук имелись признаки негрубой демиелинизации, небольшие аксональные нарушения, снижение скорости проведения импульсов.

С 2014 г. пациент отметил возникновение незначительной одышки при нагрузке, которая усилилась в середине 2014 г. появились отеки ног (до средней трети голени), общая слабость, прогрессировали неврологические нарушения. В январе 2015 г. пациент повторно госпитализирован в стационар. По результатам эхокардиографии выявлены выраженная дилатация левого предсердия, утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ), зоны гипокинезии в межжелудочковой перегородке, уплотнение эндокарда. При этом фракция выброса ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений. Выраженность поражения миокарда подтверждало значительное повышение уровня NT-proBNP (до 30 норм). Состояние было расценено как прогрессирующая ише-



(A-C) – кино-режим, фаза конечной диастолы по длинной (A, B) и короткой (C) осям ЛЖ; изображения по короткой оси (C) в фазу раннего контрастирования. (D-F) – отсроченная фаза после внутривенного контрастирования гадолиний-содержащим контрастным препаратом. Признаки симметричной гипертрофии миокарда ЛЖ (стрелки), диффузного раннего контрастирования миокарда ЛЖ (С). Циркулярные зоны отсроченного контрастирования в МЖП (трансмурально), в передне-боковой, передней и нижних стенках (субэндокардиально), в папиллярных мышцах ЛЖ (пунктирные стрелки). Двусторонний умеренный гидроторакс (*), гидроперикард (Δ).

(A-C) – кино-режим, фаза конечной диастолы по длинной (A, B) и короткой (C) осям ЛЖ; изображения по короткой оси (C) в фазу раннего контрастирования. (D-F) – отсроченная фаза после внутривенного контрастирования гадолиний-содержащим контрастным препаратом. Признаки симметричной гипертрофии миокарда ЛЖ (стрелки), диффузного раннего контрастирования миокарда ЛЖ (С). Циркулярные зоны отсроченного контрастирования в МЖП (трансмурально), в передне-боковой, передней и нижних стенках (субэндокардиально), в папиллярных мышцах ЛЖ (пунктирные стрелки). Двусторонний умеренный гидроторакс (*), гидроперикард (Δ).

Figure 1. MRI of the patient's heart

Рисунок 1. МРТ сердца пациента.

мическая болезнь сердца. При коронарографии стеноз передней межжелудочковой ветви составил 65%, правой коронарной артерии – 75%. В феврале 2015 г. пациенту выполнена чрескожная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии. В послеоперационном периоде проводилась многокомпонентная терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, диуретиками. Однако после стентирования сосудов сердца состояние пациента оставалось без положительной динамики. Осенью 2015 г. одышка стала возникать уже при ходьбе по квартире, беспокоили перебои в работе сердца. В течение года масса тела снизилась на 7 кг, появилась дисфагия, слабость мышц ног. Пациент был госпитализирован в НМИЦ профилактической медицины. К этому моменту по данным эхокардиографии толщина межжелудочковой перегородки достигла 22 мм, снизилась фракция выброса с 57% до 45%. При суточном мониторинге ЭКГ выявлены желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, несколько коротких пароксизмов фибрилляции предсердий.

Принимая во внимание сочетание кардиомиопатии с прогрессирующей дистальной полиневропатией, обсуждали алкогольную этиологию заболевания, сахарный диабет. В связи с дисфагией исключали системную склеродермию. Выраженная гипертрофия миокарда у пациента без артериальной гипертензии в анамнезе, тяжелая диастолическая дисфункция, множественные очаги зернистости в межжелудочковой перегородке при эхокардиографии дали основание предполагать диагноз болезни накопления, в первую очередь – амилоидоз.

Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с гадолинием: на фоне выраженного утолщения стенок ЛЖ до 14-20 мм, отмечено циркулярное субэндокардиальное диффузное накопление контрастного вещества миокардом ЛЖ (передней, передне-

боковой и нижней стенок; трансмуральное контрастирование межжелудочковой перегородки). Рестриктивная конфигурация сердца отсутствовала. Отмечался умеренный двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Однако, диффузный характер контрастирования делал маловероятным ишемическое поражение миокарда, при котором накопление происходит локально в бассейне стенозированной артерии (рис. 1). Была исключена также гипертрофическая кардиомиопатия, при которой гадолиний сосредотачивается в участках фиброза, что приводит к очаговому или диффузо-очаговому типу контрастирования. Таким образом, данные МРТ свидетельствовали в пользу концепции амилоидоза.

При повторных биопсиях прямой кишки выявить амилоид не удалось, по результатам иммунохимического исследования исключена моноклональная гаммапатия, необходимая для обоснования AL-амилоидоза. Системность поражения с преимущественным вовлечением сердца и нервной системы, отсутствие хронических воспалительных заболеваний позволили практически отвергнуть концепцию вторичного AA-амилоидоза. Во время госпитализации в клинику им. Е.М. Тареева в декабре 2015 г. биопсия прямой кишки на амилоид была дополнена иммуногистохимическим исследованием с применением антисыворотки к транстиретину, однако специфической люминесценции не найдено. В норме, при отсутствии амилоида, транстиретин в ткани не обнаруживают, в случае наличия свечения можно было бы косвенно предполагать наличие амилоида; слабая конгофилия транстиретинового амилоида известна, что создает объективные трудности при его выявлении.

К этому времени у пациента появились эпизоды дурноты и потемнения в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, фиксировались низкие уровни АД – 80-90/60 мм рт. ст.

В начале 2016 г. проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций транстиретина, выявлена замена валина на метионин в 30 положении, что не только позволило установить диагноз семейного транстиретинового амилоидоза с преимущественным поражением сердца и нервной системы, но и доказало наличие у пациента португальского варианта заболевания. Последний, как считалось в прошлом, не характерен для коренных жителей России. По данным скинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция выявлено накопление радиоизотопа в проекции сердца 2 степени. В связи с получением достаточных данных для установки диагноза от биопсии миокарда было решено воздержаться.

С целью восстановления тетрамерной структуры мутантного транстиретина назначен тафамидис 20 мг/сут. К настоящему времени пациент получает препарат в течение 2 лет, переносимость лечения удовлетворительная, существенного прогрессирования амилоидоза не произошло – одышка и отеки не нарастают. Полиневропатия также не усугубляется, пациент не нуждается в посторонней помощи при передвижении.

Поражение нервной системы, с которого началось заболевание, является одним из наиболее частых проявлений ATTR, что позволяет выделять полиневропатические варианты течения. Среди больных клиники им. Е.М. Тареева преимущественно полиневропатический вариант отмечался у 6 из 17 (35%) больных. Характерно сочетание периферической полиневропатии и различных дисфункций автономной нервной системы [3]. Клиническая картина невропатии обусловлена, в первую очередь, поражением осевых цилиндров нервных стволов, на более позднем этапе присоединяется дегенерация миелиновой оболочки нервов. Имеют значение также компрессия нервных стволов отложениями амилоида и ишемия в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов.

В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь – болевой и температурной чувствительности, позже – вибрационной и позиционной чувствительности, присоединяются двигательные нарушения. Ранними симптомами невропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних. Характерна выраженная потеря массы тела (9-18 кг) вследствие нарушения трофики мышц у больных с периферической амилоидной полиневропатией [2-4].

Выделяют 3 стадии периферической амилоидной полиневропатии. На 1 стадии неврологические проявления не ограничивают физическую и социальную

активность пациента, что в первую очередь проявляется в свободе передвижения. Именно на этой стадии полиневропатии современное лечение позволяет эффективно предупреждать прогрессирование заболевания. Однако пациенты на этом этапе часто не обращаются к врачу, и это предъявляет особые требования к ранней диагностике ATTR-амилоидоза, а основным условием такой диагностики является хорошая информированность врачей о заболевании. На 2 стадии полиневропатии появляется необходимость в применении дополнительной опоры при ходьбе или помощи других лиц, однако пациенты сохраняют способность к самообслуживанию. Тяжелый неврологический дефицит на 3 стадии приводит к полной зависимости пациента от других лиц, передвижение возможно только на каталке [3].

Удобными инструментами для оценки неврологической дисфункции являются широко применяемые при других полиневропатиях опросники, такие как NIS-LL, Norfolk-TQOL и др. Важными методами объективизации диагностики являются различные методы электрофизиологического исследования: количественное сенсорное тестирование, количественная оценка вегетативной функции, электромиография, исследование кожного симпатического ответа [3].

Частым проявлением является синдром запястного канала, обусловленного сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающемся в связках запястья. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара [1-3].

При наличии изолированной периферической полиневропатии могут возникать значительные дифференциально-диагностические трудности из-за сходства с алкогольной и диабетической полиневропатией. Для ATTR-амилоидной полиневропатии характерно постоянно прогрессирующее течение без периодов улучшения с распространением поражения от дистальных участков к проксимальным. Однако у большинства пациентов отмечается системное поражение с вовлечением сердца, почек, важнейшим признаком возможного амилоидоза является сочетание полиневропатии с дисфункциями автономной нервной системы, аутосомно-доминантный тип наследования заболевания. При выяснении семейного анамнеза обращают внимание на наличие в семье больных с полиневропатией, кардиомиопатией, синдромом карпального канала, родственников, вынужденных пользоваться для передвижения инвалидной коляской [5].

Автономные дисфункции нередко манифестируют ортостатической артериальной гипотензией нередко с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин [1,3]. Следует отметить, что тяжесть ортостатической гипотензии является одним из наиболее существенных

факторов неблагоприятного прогноза. В ортостазе АД нередко снижается до значений шоковой гемодинамики – 80/50 и ниже, что у 43% больных ATTR по данным клиники им. Е.М. Тареева сопровождается эпизодами синкопальных состояний и высоким риском нарушения мозгового кровообращения.

Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением амилоидоза бывает тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания. Диарея является одной из причин снижения массы тела. Возможной причиной тяжелой диареи при этом, наряду с инфильтрацией кишечной стенки, в том числе, кишечных ворсин, амилоидом служит автономная (вегетативная) дисфункция вследствие поражения амилоидом нервных сплетений кишечника. Истинный синдром нарушенного всасывания развивается приблизительно у 4-5% больных [1,4].

Несмотря на то, что невропатический или генерализованный (40% по собственным данным) варианты поражения отмечаются наиболее часто, поражение сердца также может быть доминирующим проявлением в клинической картине ATTR амилоидоза [4,6,7]. Среди наших больных преимущественно кардиомиопатический вариант поражения отмечался у 3 (15%) больных ATTR.

ATTR-амилоидная кардиомиопатия

Инфильтрация межмышечных слоев миокарда амилоидом становится причиной значительного утолщения стенок миокарда. В этом случае на ЭКГ не происходит увеличения амплитуды желудочковых комплексов в стандартных отведениях, что доказывает псевдогипертрофический характер утолщения миокарда. Более того, разобщение мышечных волокон миокарда и сопутствующая дистрофия кардиомиоцитов приводит к снижению амплитуды желудочковых комплексов в стандартных отведениях. Однако, несмотря на то, что низковольтажную ЭКГ считают характерным проявлением амилоидоза сердца [5], она наблюдается не у всех пациентов, а только у 20% больных ATTR клиники им. Е.М. Тареева. Сравнение с более многочисленной когортой наших больных AL-амилоидозом, при котором поражение сердца также является одним из наиболее частых и неблагоприятных органных вовлечений, приводит к тем же выводам – низковольтажная ЭКГ отмечается только у одной трети (29%) больных амилоидозом сердца и, следовательно, амплитуда желудочкового комплекса в стандартных отведениях ЭКГ не является надежным признаком при проведении дифференциального диагноза амилоидоза с другими поражениями миокарда.

Сравнение с AL-амилоидозом позволяет сделать еще один важный вывод. По мнению ряда исследователей [6] у больных ATTR отмечается более значи-

тельное утолщение миокарда (по собственным данным медиана 17 мм, межквартильный размах 16-18 мм, минимум 14 мм, максимум 22 мм; $p=0,0204$) по сравнению с AL (по собственным данным медиана 15 мм, межквартильный размах 13-16,5 мм, минимум 12 мм, максимум 23 мм), в то время как показатели выживаемости у больных AL значительно хуже – медиана продолжительности жизни в 90-е годы, когда эффективных методов лечения AL не было, составляла 12 мес [4], в настоящее время по нашим собственным данным – 64 мес. При ATTR-амилоидозе только начинается внедрение эффективных методов лечения, тем не менее, медиана продолжительности жизни у этих больных составляет 116 мес. Таким образом, более существенное утолщение миокарда у больных ATTR, и в то же время более высокие показатели естественной выживаемости указывают на то, что у этих больных толщина миокарда, скорее, отражает давность заболевания и не отражает темпы прогрессирования заболевания. В этой связи С. Rapezzi и соавт. [6] предлагают выделять истинный инфильтративный вариант амилоидоза сердца и вариант с воспалительным компонентом. Примером инфильтративного варианта является ATTR, в то время как при AL-амилоидозе в развитии и прогрессировании амилоидоза большое значение имеют токсические эффекты амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов.

Массивные поля амилоидной инфильтрации в миокарде способны демонстрировать псевдоинфарктные изменения на ЭКГ с развитием патологических Q-зубцов у 11% больных амилоидозом сердца (при ATTR у 8%).

Значение МРТ и сцинтиграфии миокарда в диагностике амилоидной кардиомиопатии

На инфильтративный характер поражения сердца при амилоидозе указывают также результаты результатов МРТ сердца с внутривенным контрастированием. Отсроченное контрастирование гадолинием (спустя 5-7 мин после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата в дозе 0,1-0,2 ммоль/кг веса пациента), демонстрирует диффузное усиление сигнала в субэндокардиальной области, что является характерным признаком амилоидоза сердца [7-9]. Этот эффект связан с тем, что хелаты гадолиния являются инертными внеклеточными контрастными агентами, которые не могут проникать через неповрежденную мембрану миоцитов. В неповрежденном миокарде миоциты плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем (около 85%) составляет внутриклеточное пространство, и объем возможного распределения контрастного препарата достаточно мал [10]. Амилоид расширяет интерстиций, что приводит к накоплению в нем гадолиния. Харак-

терной особенностью является также сложность подавления сигнала от миокарда и быстрое выведение контрастного препарата. Важно отметить, что результаты МРТ с контрастированием гадолинием не обладают достаточной специфичностью для диагностики амилоидоза и, скорее, указывают на инфильтративное поражение миокарда, которое может быть и неамилоидного генеза. При амилоидозе сердца описаны случаи субэпикардального накопления контраста в стенках обоих желудочков, реже отмечается трансмуральное контрастирование [2,5]. Поэтому результаты МРТ также, как и выявление характерной зернистости миокарда при эхокардиографии, не отменяют необходимость морфологического подтверждения амилоидоза по результатам биопсии. При подтвержденном системном амилоидозе с нормальной толщиной стенок миокарда МРТ с гадолинием выявляет вовлечение сердца у 47% пациентов [11], что позволяет использовать МРТ для ранней диагностики амилоидоза сердца. Ограничением метода является невозможность его применения у пациентов с имплантированными кардиологическими электронными устройствами, а также при продвинутых стадиях хронической болезни почек. В настоящее время активно изучается возможность использования при амилоидозе сердца новых методик МРТ, не требующих введения контрастного вещества – T1, T2-картирование, определение фракции внеклеточного объема (ECV-картирование) [12-15]. Эти методы позволяют количественно оценить диффузные изменения структуры миокарда и могут быть в дальнейшем полезны для оценки прогноза и эффективности лечения амилоидоза сердца.

В последние годы возрождается интерес к использованию сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца. Диффузное и интенсивное поглощение радиоизотопа миокардом, равное или большее по интенсивности, чем поглощение ребрами, выявляемое с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у этой категории пациентов, позволяет с высокой долей вероятности говорить об ATTR-амилоидозе [16]. В многоцентровом исследовании, посвященном изучению диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом у больных с транстиретиновым амилоидозом сердца, было показано, что коэффициент дифференциального накопления «сердце/контралатеральная зона» существенно выше при TTR амилоидозе, чем при AL. При значении коэффициента дифференциального накопления $> 1,5$ положительная прогностическая ценность метода составила 97%, отрицательная прогностическая ценность – 78%, чувствительность – 87% и специфичность – 95% [16].

Тем не менее, несмотря на позитивный результат сцинтиграфии ^{99m}Tc -DPD, у абсолютного большинства пациентов с клинически значимым ATTR-амилоидозом сердца в некотором проценте случаев она может быть положительной у пациентов с продвинутой стадией AL [17] и ApoA1-амилоидоза [18,19]. Кроме того, региональное накопление изотопа технеция наблюдается при недавно перенесенном инфаркте миокарда и некоторых других редких ситуациях, что требует взвешенного подхода к оценке полученных результатов [2,20].

Особенно полезным может быть использование сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -DPD среди пациентов с ATTR-амилоидозом, подтвержденным экстракардиальной биопсией, имеющих моноклональную гаммапатию неясного значения (около 25% больных). Резко положительный результат сцинтиграфии в данном случае подтверждает вовлечение сердца в рамках системного транстиретинового амилоидоза и позволяет избежать проведения эндокардиальной биопсии [2].

Изменения внутрисердечной гемодинамики и механизмы формирования сердечной недостаточности при системном амилоидозе

Инфильтрация миокарда желудочков амилоидом происходит неравномерно во времени и пространстве, преобладают повреждения в базальных отделах при относительной морфофункциональной сохранности верхушки [21-26], что проявляется в значительном снижении показателей продольной [27,28], радиальной и циркулярной [29] деформации базальных сегментов ЛЖ при проведении тканевой доплерометрии и МРТ. При прогрессировании заболевания происходит снижение функции срединных сегментов. Так называемый «базально-апикальный градиент» повреждения продемонстрирован для всех трех наиболее распространенных типов амилоидоза сердца (AL, ATTR наследственный и «дикий») [21-26]. Патопфизиология этого явления не вполне ясна. Тенденция к более быстрому и массивному накоплению амилоида в основании сердца может быть связана с большим механическим смещением кардиомиоцитов в этой области [21]. Предполагается, что более активному повреждению базальных сегментов способствует большее напряжение этого отдела ЛЖ, связанное с его геометрией – большим локальным радиусом и мощными турбулентными потоками выносящего тракта. Напряжение стенки ЛЖ делает ее более уязвимой и склонной к апоптозу и ремоделированию [22,23].

Быстрое и прогрессирующее выпадение функциональной активности базальных сегментов миокарда вносит существенный вклад в раннее развитие диастолической дисфункции еще до формирования клинически

значимой ригидности ЛЖ. Как известно, в ходе сердечного цикла сердце совершает целый ряд разнонаправленных движений, а именно – продольное сокращение, ротацию, скручивание и раскручивание [25]. Основой вращательного движения полости ЛЖ является спиральная ориентация его мышечных волокон [26]. Так, в систолу верхушка движется против часовой стрелки, а основание ЛЖ – по часовой стрелке. Результатом такого разнонаправленного движения является скручивание ЛЖ в систолу (по типу «выжимания мокрой ткани руками») с изгнанием крови. Расслабление волокон миокарда в диастолу сопровождается раскручиванием ЛЖ с ротацией верхушки по часовой стрелке и всасыванием крови в раннюю диастолу [30]. Пик диастолического раскручивания в норме предшествует пику E – ранней диастолической скорости наполнения, поэтому любое состояние, влияющее на скорость раскручивания, может существенно ослабить заполнение и уменьшить конечный диастолический и ударный объем ЛЖ [31]. При амилоидной кардиомиопатии равномерное скручивание ЛЖ невозможно из-за отсутствия или значительного снижения вращения базальных отделов, несмотря на сохранность и даже гиперкинез верхушки [23]. Запас аккумулируемой при скручивании энергии эластической отдачи, от которой зависит скорость раскручивания, снижен. Релаксация и раскручивание ЛЖ замедлены, максимальное их значение приходится на середину или конец диастолы [7,30].

Помимо структурных изменений желудочков, свой вклад в развитие диастолической дисфункции вносит амилоидная инфильтрация предсердий, приводящая к их сократительной дисфункции вплоть до асистолии предсердий. По мере прогрессирования диастолической дисфункции с развитием рестрикции ЛЖ развивается выраженная дилатация предсердий. Неоднородная восковая поверхность инфильтрированных амилоидом предсердий, кроме того, создает предпосылки для тромбообразования [7].

Важным маркером диастолической дисфункции с нарушением внутрисердечной гемодинамики является NT-proBNP, уровень которого возрастает при сердечной недостаточности различной этиологии и коррелирует с выраженностью симптомов недостаточности кровообращения. При AL-амилоидозе плазменная концентрация NT-proBNP нередко непропорционально велика. Это связано с активным высвобождением этого биомаркера из кардиомиоцитов, сдавленных амилоидными массами [33], стимуляции легкими цепями экспрессии NT-proBNP через систему р38- MAPK [34,35], наряду с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ. Международные согласительные критерии, обновленные в 2010 г., обозначают диагностический уровень NT-proBNP ≥ 332 нг/л для поражения сердца при системном AL-ами-

лоидозе [36]. Этот уровень справедлив для пациентов с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин), поскольку концентрация натрийуретических пептидов зависит от почечного клиренса. При 3-4 стадиях хронической болезни почек вовлечение сердца диагностируется при значении NT-proBNP ≥ 543 нг/л, при терминальной почечной недостаточности ≥ 2642 нг/л [37].

Важным методом выявления диастолической дисфункции при амилоидозе остается изучение параметров трансмитрального кровотока при стандартной эхокардиографии, а также тканевой доплерометрии фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК), характерным является наличие признаков рестриктивного типа диастолической дисфункции с укорочением времени децелерации E-волны, снижением скоростей движения ФКМК в раннюю и позднюю стадию диастолы (e' , a'), увеличением соотношения E/e' , зачастую превышающем 15 [7,38,39]. Резкое снижение трансмитральной A-волны вплоть до ее полного отсутствия и уменьшение скорости движения ФКМК в позднюю фазу диастолы (a') у пациентов с нормальным синусовым ритмом не только отражает повышение давления наполнения ЛЖ в связи с ригидностью инфильтрированного амилоидом миокарда, но и является прямым следствием сократительной дисфункции левого предсердия [7]. В исследовании, проведенном нами [38,39] на базе клиники им. Е. М. Тареева, было показано, что у пациентов с системным амилоидозом AL- и ATTR-типов увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ статистически значимо коррелировало со снижением поздней диастолической скорости движения ФКМК (a'). Эта связь не наблюдалась в группе больных с гипертонической болезнью и гипертрофией миокарда, что свидетельствует не только о большей ригидности ЛЖ при амилоидозе, но и о нарушенной сократимости инфильтрированного амилоидом левого предсердия, теряющего как резервуарную, так и насосную функцию [38].

Вклад эхокардиографии 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 пятен» соответственно. Эти методы позволяют дифференцировать пассивное и активное движение каждого сегмента миокарда в трех различных направлениях: продольном, циркулярном и радиальном. Деформация миокарда (strain) представляет собой изменение длины миокардиального волокна относительно его исходной длины, рассчитывается в процентах и имеет отрицательное значение при укорочении и положительное – при удлинении. Скорость деформации

(strainrate) отражает скорость укорочения или утолщения миокардиальных волокон во времени [40]. Использование методов strain и strainrate среди больных системным амилоидозом привело к неожиданным результатам. Несмотря на доминирование диастолической сердечной недостаточности при амилоидной кардиомиопатии и довольно позднее снижение фракции выброса ЛЖ, самым ранним признаком вовлечения сердца оказалось снижение глобальной продольной деформации ЛЖ [41]. Этот факт, по-видимому, можно объяснить преимущественно субэндокардиальным отложением амилоидных депозитов в дебюте заболевания с поражением продольных слоев кардиомиоцитов. Базально-апикальный градиент повреждения при амилоидной кардиомиопатии с относительной сохранностью апикальных отделов миокарда наиболее ярко и наглядно продемонстрирован в работах с использованием speckle-tracking эхокардиографии [27,42]. Этот метод основан на анализе пространственного смещения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle). Каждый участок ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При этом формируется уникальный «рисунок акустических пятен» (speckle pattern), характерный для конкретного участка миокарда, который может быть отслежен с помощью специализированного программного обеспечения в течение сердечного цикла [43]. В результате компьютерной обработки траектории движения получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация). При амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов ЛЖ сохранены апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет, формируют характерное для амилоидоза изображение, именуемое «cherry-on-top» («вишня на вершине») [27,28].

Таким образом, прогрессирование амилоидоза сердца связано, в первую очередь, с нарушениями диастолической функции ЛЖ (иногда бывает относительное изолированное поражение правого желудочка). Снижение систолической функции по результатам оценки фракции выброса мы встречали только у 28% больных с амилоидозом сердца, чаще – при ATTR-амилоидозе (у половины), в то время как различные варианты диастолической дисфункции отмечались у 74% больных, при ATTR – у 75%. В то же время наиболее тяжелый рестриктивный вариант, который считают наиболее типичным для амилоидоза сердца, по данным оценки трансмитрального кровотока мы выявляли лишь у 28% больных, чаще при ATTR – у половины. Таким образом, амилоидоз сердца следует обсуждать не только у больных с рестриктивными нарушениями внутрисердечной гемодинамики, но также

при любом неясном поражении миокарда, протекающем с утолщением его стенок.

Клиническим эквивалентом амилоидоза сердца у 69% больных была хроническая сердечная недостаточность разной степени выраженности, при ATTR – у 64%, в то же время продвинутые стадии (II и IV по NYHA) отмечались только у 28% больных амилоидозом сердца.

Другие клинические проявления амилоидной кардиомиопатии

Различные нарушения ритма и проводимости мы фиксировали у 21,5% больных амилоидозом сердца (в т.ч. у 30% больных ATTR), среди которых преобладали тахикардические формы (43% от всех нарушений ритма и проводимости), среди них чаще всего (34%) диагностировали мерцание/трепетание предсердий, обычно ассоциированное с дилатацией предсердий, а пароксизмальная наджелудочковая или желудочковая тахикардия, в особенности, изолированная (без мерцания предсердий) встречалась значительно реже (9%). Несмотря на то, что различные нарушения проведения выявлялись нами у 31% среди всех нарушений ритма и проводимости, блокады высокого риска (атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, синдром слабости синусового узла, в т.ч. миграция водителя ритма) отмечались лишь у единичных больных.

У 16% больных амилоидозом сердца, в т.ч. у 23% больных ATTR мы наблюдали типичную стенокардию напряжения, возникновение которой хронологически совпадало с манифестацией других проявлений амилоидоза сердца, при этом суточное мониторирование ЭКГ нередко не позволяло выявить в момент боли ишемические изменения. При коронарографии у таких больных нередко отсутствовали гемодинамически значимые сужения артерий, а проведение стентирования, как у обсуждаемого пациента, не избавляет от стенокардии даже при наличии сужений коронарных артерий. В этом случае боли интерпретируют как псевдостенокардию.

Метаболизм транстиретина и современные подходы к лечению ATTR-амилоидоза

Транстиретин в соединении с ретинол-связывающим белком ранее был более известен как преальбумин, т.к. при электрофорезе мигрировал во фракции, предшествующей альбумину. Хотя хорошо известна способность этого белка связывать гормоны щитовидной железы и витамина А и быть их транспортером, что дало современное именование этому белку, в норме лишь небольшая часть гормонов щитовидной железы транспортируется транстиретинном, основные функции транспорта выполняет альбумин. Учитывая, что способность к синтезу транстиретина ранее других тканей

приобрели хориоидальные сплетения головного мозга, высказывается мнение, что транстиретин, в первую очередь, необходим для утилизации β -белка, участвующего в сборке другого варианта амилоида – при болезни Альцгеймера [44]. Однако эта гипотеза требует дополнительного изучения, и физиологические функции транстиретина остаются не совсем понятными.

В норме сборка тетрамеров из мономеров происходит внутри гепатоцитов, с последующей секрецией транстиретина в кровотоки. При большинстве мутаций нарушается способность образования тетрамеров, что приводит к нарастанию амилоидогенности транстиретина, циркулирующего в виде амилоидогенных мономеров, и формированию амилоидных фибрилл.

В этой связи с середины 90-х гг. XX века стали применять тактику так называемой «генной хирургической терапии», предполагающей замену собственной печени на трансплантат, синтезирующий нормальной транстиретин [45]. Первые результаты оказались многообещающими, т.к. у пациентов отмечено значительное торможение прогрессирования амилоидоза, к настоящему времени в мире проведено более 1500 трансплантаций, и этот метод сохраняется в арсенале возможных методов лечения ATTR. В качестве замены трансплантации предлагают методы блокирования трансляции транстиретина в гепатоцитах, такие препараты уже апробированы в клинической практике. Однако показано, что медленное прогрессирование амилоидоза у больных, подвергнутых трансплантации печени, тем не менее, продолжается за счет захвата амилоидом нормального неизмененного транстиретина.

Это связано со способностью амилоида разных типов к трансмиссии. Своеобразной формой «инфекционного» амилоидоза является поражение мозга при прионовых болезнях, когда заражение амилоидогенным прионовым белком происходит в процессе каннибализма у первобытных народов или при употреблении в более развитых социальных сообществах мяса животных, зараженных прионовым белком (известная эпидемия «коровьего бешенства» в конце 90-х гг. XX века в Великобритании).

Заключение

В последние годы наиболее перспективной тактикой лечения считают попытки стабилизации тетрамерной структуры транстиретина и, тем самым, предотвращения образования амилоидогенных мономеров белка. Такая тактика ставит своей целью непосредственное нивелирование эффектов мутаций транстиретина, т.к. большинство из них затрагивают сайты связывания мономеров в тетрамеры, например, через домены связывания тироксина. Такой препарат (тафамидис) уже широко применяется в Европе [46], и в начале 2017 г. был зарегистрирован в России. Препарат применяют в дозе 20 мг/сут, при постоянном приеме отмечается стабилизация поражения нервной системы и сердца.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Association of Nephrologists, Scientific Society of Nephrologists of Russia. Diagnosis and treatment of AA- and AL-amyloidosis. Clinical recommendations, 2014. [cited by Jun 06, 2019]. Available from: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/National-Clinical-Recommendations-“Diagnosis-and-Treatment”-AA--AL-amyloidosis-.pdf> (In Russ.). [Ассоциация нефрологов, научное общество нефрологов России. Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза. Клинические рекомендации, 2014. Цитировано 10.06.2019. Доступно на: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Национальные-клинические-рекомендации-«Диагностика-и-лечение-AA-и-AL-амилоидоза»-.pdf>].
2. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
3. Kelly J.J., Kyle R.A., O'Brien P.C., et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Annals of Neurology*. 1979;6(1):1-7. DOI:10.1002/ana.410060102.
4. Kyle R., Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
5. Garcia-Pavia P., Comin-Colet J., Barriales-Villa R., et al. Comments on the 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. A critical view from the perspective of Spanish cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:4-9. DOI:10.1016/j.rec.2014.10.011.
6. 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
7. 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.
8. Falk R., Quarta C., Dorbala S. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Focused Practical Review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):552-62. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001396.
9. Madeira A., Joshi J., Prasad S., et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93. DOI:10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
10. Sinitsyn V.E., Mershina E.A., Larina O.M. The possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery*. 2014;1:54-63 (In Russ.) [Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий. *Клиническая и Экспериментальная Хирургия*. 2014;1:54-63].
11. Syed I.S., Glockner J.F., Feng D., et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):155-64. DOI:10.1016/j.jcmg.2009.09.023.
12. Roller F.C., Harth S., Schneider C., et al. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *Rofo*. 2015;187(9):760-70. DOI:10.1055/s-0034-1399546.
13. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Bannypersad S.M., et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.11.013.
14. Fontana M., Bannypersad S.M., Treibel T.A., et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):157-65. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.10.008.
15. Bannypersad S.M., Sado D.M., Flett A.S., et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):34-9. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.978627.
16. Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T., et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light chain cardiac amyloidosis from the transthyretin in related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
17. Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., et al. Usefulness and limitations of ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):470-8. DOI:10.1007/s00259-010-1642-7.
18. Quarta C.C., Obici L., Guidalotti P.L., et al. High ^{99m}Tc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2013;20(1):48-51. DOI:10.3109/13506129.2012.746938.
19. Hutt D.F., Quigley A.M., Page J., et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289-98. DOI:10.1093/ehjci/jeu107.
20. Patel K.S., Hawkins P.N. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*. 2015;278(2):126-44. DOI:10.1111/joim.12383.

21. Ternacle J., Bodez D., Guellich A., et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-38. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.05.014.
22. Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975; 56(1):56-64. DOI:10.1172/JCI108079.
23. Jiang L., Huang Y., Hunyor S., et al. Cardiomyocyte apoptosis is associated with increased wall stress in chronic failing left ventricle. *Eur Heart J*. 2003;24:742-51. DOI:10.1016/s0195-668x(02)00655-3.
24. Bellavia D., Pellikka P.A., Abraham T.P., et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1039-45. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.11.047.
25. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J., et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotation deformation in normal human using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation*. 1990;81(4):1236-44.
26. Torrent-Guasp F. Structure and function of the heart. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(2):91-102.
27. Phelan D., Collier P., Thavendiranathan P., et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353.
28. Phelan D., Thavendiranathan P., Popovic Z., et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):888-95. DOI:10.1016/j.echo.2014.04.015.
29. Pandey T., Alapati S., Wadhwa V., et al. Evaluation of myocardial strain in patients with amyloidosis using cardiac magnetic resonance feature tracking. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2016;46(4):288-294. DOI:10.1067/j.cpradiol.2016.11.008.
30. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):366-76. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.
31. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Matyushin G.V., et al. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):68-78. (In Russ.) [Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матушин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1):68-78]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-68-78.
32. Nucifora G., Muser D., Morocutti G., et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5):H680-8. DOI:10.1152/ajpheart.00251.2014.
33. Takemura G., Takatsu Y., Doyama K., et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):754-65.
34. Shi J., Guan J., Jiang B., et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a noncanonical p38 MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4188-93. DOI:10.1073/pnas.0912263107.
35. Gertz M.A., Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28. DOI:10.1002/ajh.20381.
36. Palladini G., Foli A., Milani P., et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012;87(5):465-71. DOI:10.1002/ajh.23141.
37. Zhdanova E.A., Rameev V.V., Moiseev S.V., et al. Cardiac amyloidosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;20(5):44-50 (In Russ.) [Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца. Клиническая Фармакология и Терапия. 2011;20(5):44-50].
38. Zhdanov E.A., Gudkov K.V., Rameev V.V., et al. Modern ideas about amyloidosis of the heart. *Cardiology*. 2013;53(12):70-8. (In Russ.) [Жданова Е.А., Гудкова К.В., Рамеев В.В., и др. Современные представления об амилоидозе сердца. Кардиология. 2013;53(12):70-8].
39. Alyokhin M.N. Tissue doppler in clinical echocardiography. Moscow: OOO Insvazdat; 2006 (In Russ.) [Алюхин М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. М.: ООО Инсваздат; 2006].
40. Koyama J., Ray-Sequin P.A., Falk R.H. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2446-52. DOI:10.1161/01.CIR.0000068313.67758.4F.
41. Liu Dan, Hu Kai, Nordbeck P., et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res*. 2016;21:21. DOI:10.1186/s40001-016-0216-y.
42. Nikiforov V.S., Nikishchenko I.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-55 (In Russ.) [Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckletracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(2):248-255]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
43. Sipe J., Benson M., Buxbaum J., 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. DOI:10.1080/13506129.2016.1257986
44. Holmgren G., Steen L., Ekstedt J., et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
45. Maurer M., Schwartz J., Gundapaneni B., et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. DOI:10.1056/NEJMoa1805689.

About the Authors

Vilen V. Rameev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Roman P. Myasnikov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Pavel P. Vinogradov – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Lidiya V. Kozlovskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Sergei V. Moiseev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Ekaterina I. Fomicheva – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Svetlana A. Beregovskaya – MD, Head of the First Cardiology Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Elena A. Mershina – MD, PhD, Head of Radiology Department, Leading Researcher, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Svetlana A. Kostina – MD, PhD, Physician, Functional Diagnostic Department, Eramishanzev Moscow City Clinical Hospital
Leonid A. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Anna S. Rameeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Pavel P. Tao – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov University
Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Рамеев Вилен Вилевич – к.м.н., доцент, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский университет
Мясников Роман Петрович – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ
Виноградов Павел Петрович – аспирант, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Козловская Лидия Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Фомичева Екатерина Игоревна – м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ
Береговская Светлана Александровна – зав. первым кардиологическим отделением, НМИЦ ПМ
Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, в.н.с., Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова
Костина Светлана Алексеевна – к.м.н., врач отделения функциональной диагностики, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы
Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., профессор, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Рамеева Анна Сергеевна – аспирант, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Тао Павел Полович – аспирант, кафедра терапии, профессиональных болезней и ревматологии, Сеченовский Университет
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ