Наследственный системный транстретиновый амилоидоз: клинический случай и мнение по проблеме

Драганова А. С.^{1,2}, Соболева А. В.^{1,2}, Эртман А. Э.^{1,2}, Галанская Т. А.², Николайчук Е. И.^{1,2}, Рыжкова Д. В.², Полякова Е. А.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

В настоящей статье представлен клинический случай пациента с системным наследственным транстретиновым амилоидозом. Показаны трудности диагностики и дифференциальной диагностики этого заболевания у пациента с артериальной гипертензией, клиникой стенокардии, поражением коронарных артерий, нарушениями сердечного ритма и проводимости, кардиомегалией, сердечной недостаточностью и почечной дисфункцией, что потребовало комплексного подхода с применением методов рутинного клинико-лабораторного обследования, а также ядерной кардиологии, морфологического исследования и молекулярной ДНК-диагностики.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):136–142

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-136-142>

Ключевые слова: транстретиновый амилоидоз, наследственный амилоидоз, системный амилоидоз, сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Драганова А. С.* — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9541-0947, Соболева А. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2165-1027, Эртман А. Э. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6066-7008, Галанская Т. А. — врач-кардиолог

кардиологического отделения, ORCID: 0000-0003-1768-0842, Николайчук Е. И. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8055-9087, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. НИЛ ядерной медицины НИО лучевой диагностики, врач-радиолог высшей категории, ORCID: 0000-0002-7086-9153, Полякова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, н.с. лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра; с.н.с. НИЛ метаболического синдрома, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anchous0_0@mail.ru

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЭКГ — электрокардиограмма, Е — интеграл линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения, Em — максимальная скорость движения миокарда в раннюю диастолу, Ve — скорость раннего наполнения левого желудочка, Va — скорость позднего наполнения левого желудочка.

Рукопись получена 16.03.2019

Рецензия получена 23.04.2019

Принята к публикации 20.05.2019

Hereditary systemic transthyretin amyloidosis: a clinical case and an opinion on the problem

Draganova A. S.^{1,2}, Soboleva A. V.^{1,2}, Ertman A. E.^{1,2}, Galanskaya T. A.², Nikolaychuk E. I.^{1,2}, Ryzhkova D. V.², Polyakova E. A.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

This article presents a clinical case of a patient with hereditary systemic hereditary transthyretin amyloidosis. Difficulties of diagnostics and differential diagnostics of this disease are shown in a patient with arterial hypertension, a clinic of angina, coronary artery disease, cardiac rhythm and conduction disturbances, cardiomegaly, heart failure and renal dysfunction. It required a comprehensive approach using the methods of routine clinical and laboratory examination, as well as nuclear cardiology, morphological studies and molecular DNA diagnostics.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):136–142

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-136-142>

Key words: transthyretin amyloidosis, hereditary amyloidosis, systemic amyloidosis, heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹I.P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg;

²V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Draganova A. S. ORCID: 0000-0002-9541-0947, Soboleva A. V. ORCID: 0000-0002-2165-1027, Ertman A. E. ORCID: 0000-0001-6066-7008, Galanskaya T. A. ORCID: 0000-0003-1768-0842, Nikolaychuk E. I. ORCID: 0000-0002-8055-9087, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Received: 16.03.2019 **Revision Received:** 23.04.2019 **Accepted:** 20.05.2019

Пациент К., 62 лет, впервые поступил в клинику 28.09.2016 года с жалобами на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей до средней трети бедра, прибавку массы тела на 7 кг за 1,5 недели, резкое снижение толерантности к нагрузкам.

Из анамнеза стало известно, что около 10 лет назад поводом для обращения к кардиологу было повышение артериального давления (АД) с максимальным уровнем 180/90 мм рт.ст. и появление сжимающих болей за грудиной при физической нагрузке. По данным проведенного обследования были выявлены гипертоническая болезнь и ише-

мическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения II функционального класса. По данным эхокардиографии в тот момент фракция выброса левого желудочка по Simpson была 54%, выявлялся легкий аортальный стеноз. В то же время обращали внимание повышение индекса массы миокарда левого желудочка до 166 г/м^2 и довольно выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка (скорость раннего наполнения левого желудочка (V_e) $0,82 \text{ м/с}$, скорость позднего наполнения левого желудочка (V_a) $0,71 \text{ м/с}$, V_e/V_a 1,15), что не укладывалось в рамки недавно возникшей артериальной гипертензии и длительно существующей ишемической болезни сердца.

В качестве терапии пациент получал стандартные дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы, малые дозы тиазидных диуретиков, антиагреганты, статины, на фоне чего АД было стойко нормализовано, ангинозные боли не беспокоили.

В марте 2011г пациент был экстренно госпитализирован в связи с развитием нестабильной стенокардии. По результатам коронароангиографии был выявлен значимый стеноз передней межжелудочковой и диагональной артерий, по экстренным показаниям выполнено стентирование бифуркации этих артерий стентом с лекарственным покрытием. В послеоперационном периоде продолжал получать терапию бета-адреноблокаторами, антиагрегантами, ингибиторами АПФ, статинами. Ангинозные боли не рецидивировали. На электрокардиограмме (ЭКГ) без ишемических изменений. Данных в пользу острого повреждения миокарда получено не было.

В дальнейшем пациент чувствовал себя хорошо, активно работал, принимал назначенную терапию, к врачам не обращался.

Ухудшение самочувствия с января 2014г в виде нарастания одышки и отеков нижних конечностей, снижения толерантности к нагрузкам при отсутствии клиники коронарного синдрома и нарушений сердечного ритма.

По данным эхокардиографии в динамике было выявлено:

- сохранялся легкий, ближе к умеренному, аортальный стеноз,
- снижение фракции выброса левого желудочка по Simpson до 45%,
- нарастание индекса массы миокарда до 278 г/м^2 ,
- увеличение толщины миокарда межжелудочковой перегородки до 20 мм, задней стенки левого желудочка до 16 мм,
- появление зоны нарушения локальной сократимости в виде гипокинезии межжелудочковой перегородки, передней и нижней стенок левого желудочка,

— усугубление диастолической дисфункции левого желудочка (V_e $1,2 \text{ м/с}$, интеграл линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения/максимальная скорость движения миокарда в раннюю диастолу (E/Em) 20).

В качестве дополнительного обследования была выполнена магнитно-резонансная томография сердца, по результатам которой определялась дилатация предсердий, гипертрофия миокарда обоих желудочков, снижение систолической функции левого желудочка.

На основании наличия выраженной гипертрофии миокарда обоих желудочков, не соответствующей срокам и тяжести артериальной гипертензии, снижения сократительной способности миокарда при отсутствии данных о значимом повреждении миокарда было высказано предположение о наличии у пациента амилоидоза сердца и был поставлен вопрос о проведении эндомикардиальной биопсии, от которой пациент на тот момент отказался.

Кроме того, в биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л и снижение скорости клубочковой фильтрации до 40 мл/мин , что было расценено как результат нефросклероза у больного с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

До сентября 2016г пациент за медицинской помощью не обращался, о принимаемых им в тот период препаратах не известно.

В сентябре 2016г пациент экстренно госпитализирован в связи с декомпенсацией бивентрикулярной сердечной недостаточности. На ЭКГ и по данным суточного мониторирования ЭКГ выявлены персистирующая фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма высоких градаций.

По данным эхокардиографии фракция выброса по Simpson 41%, индекс массы миокарда левого желудочка 227 г/м^2 , E/Em 42,6.

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99m Tc -пирофосфатом — скинтиграфическая картина в большей степени соответствовала амилоидозу сердца (рис. 1-2). Учитывая высокое значение коэффициента дифференциального накопления сердце/коллатеральная область, складывалось впечатление о наличии транстиретинового амилоидоза.

По данным выполненной эндомикардиальной биопсии обнаружено, что гипертрофированные мышечные волокна имели декомплексацию пучков и были замурованы депозитами белка, которые при окраске конго красным давали кирпично-красный цвет, а в поляризационном свете — зеленое свечение, то есть имели тинкториальные свойства амилоида (рис. 3). Стенки сосудов были утолщены за счет отложения того же белка. Относительная площадь белковых депозитов была не более 30%.

Рис. 1. При однофотонной эмиссионной томографии грудной клетки с ^{99m}Tc -пирофосфатом определяется высокое накопление радиофармпрепарата в левом и правом желудочках, преимущественно в межжелудочковой перегородке.

Рис. 2 (А, В). Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирофосфатом. На сцинтиграммах грудной клетки в передней (А) и задней (В) проекции определяется гиперфиксация ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде, а также физиологическое накопление радиофармпрепарата в области позвоночника (В).

По данным иммуногистохимического исследования и иммунофенотипирования амилоида депозиты амилоида экспрессировали транстиретин с суммарной площадью экспрессии от 30%, а в одном биоптате до 90% (рис. 3).

По данным генетического исследования методом секвенирования по Сэнгеру в исследуемых образцах ДНК выявлен вариант нуклеотидной последовательности во 2-ом экзоне гена TTR (Chr18, 29172946, rs 121918068, NM000371.3: cT157C: p. Phe53Leu) в гетерозиготном состоянии, ранее

описанный как патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания.

Таким образом, у пациента был верифицирован транстиретиновый амилоидоз сердца.

При обследовании родственников пациента у его родной сестры также был выявлен транстиретиновый амилоидоз.

Вместе с тем, в биохимическом анализе крови у пациента обращало внимание повышение уровня креатинина с колебаниями от 200 до 250 мкмоль/л, мочевины до 28-30 ммоль/л, повышение уровня

Рис. 3 (А, В, С, D). Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка. **А.** Отложение эозинофильных белковых депозитов в миокарде. Гематоксилин-эозин, $\times 100$. **В.** Отложение кирпично-красных депозитов амилоида в миокарде. Конго красный, $\times 100$. **С.** Яблочно-зеленое свечение амилоидных отложений в поляризованном свете. Конго красный, $\times 100$. **Д.** Иммуногистохимическое исследование: экспрессия транстиретина в амилоидных депозитах (коричневое окрашивание), $\times 100$.

мочевой кислоты до 678 мкмоль/л и снижение скорости клубочковой фильтрации от 35 до 30 мл/мин, что свидетельствовало о тяжелой почечной дисфункции, генез которой нуждался в уточнении. По данным сцинтиграфии почек было выявлено симметричное снижение их функции.

Из-за тяжести состояния пациента и в связи с проводимой антикоагулянтной терапией от выполнения биопсии почки было решено воздержаться.

На фоне комплексной терапии самочувствие пациента улучшилось, проявления сердечной недостаточности уменьшились, и пациент был выписан с рекомендациями постоянного приема фозиноприла, варфарина, кордарона, карведилола, эплеренона, симвастатина, аллопуринола.

12 марта 2017г пациент был экстренно госпитализирован в связи с развитием серии синкопальных состояний на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности. На ЭКГ регистрировалась посто-

янная фибрилляция предсердий в сочетании с полной атриовентрикулярной блокадой с замещающим желудочковым ритмом с частотой 30–35 в минуту. Таким образом, у пациента диагностирован синдром Фредерика, что в сочетании с прогрессирующей сердечной недостаточностью потребовало экстренной установки кардиоресинхронизирующего устройства (CRT-D), что привело к значимому улучшению состояния и уменьшению явлений энцефалопатии.

В тот же момент в анализе крови было выявлено значимое повышение уровня NT-proBNP до 26744 пг/мл.

В последующем на протяжении 2017г пациент неоднократно госпитализировался по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, проводилась комплексная медикаментозная терапия с модификацией доз препаратов, что приводило к некоторому клиническому эффекту. Учитывая значимое снижение скорости клубочковой фильтрации,

от терапии ингибиторами АПФ/сартанами было решено воздержаться.

Последняя госпитализация пациента 28.09.2017г в связи с повторным эпизодом декомпенсации бивентрикулярной сердечной недостаточности в состоянии средней тяжести, выраженным отеком синдромом, асцитом, артериальной гипотензией.

По данным серии эхокардиографических исследований отмечалась тенденция к нарастанию размеров обоих желудочков и левого предсердия. Продолжала прогрессивно снижаться фракция выброса левого желудочка по Simpson с 44 до 30%. Отмечалось снижение сократительной способности правого желудочка с уменьшением TAPSE до 7 мм.

В связи с отсутствием значимого клинического эффекта от проводимой многокомпонентной диуретической терапии, был добавлен добутамин с постепенным наращиванием дозы и присоединением “почечных доз” допамина.

Несмотря на проводимую терапию, продолжала ухудшаться функция почек: уровень креатинина до 400 мкмоль/л, мочевины до 36 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 15 мл/мин.

В клиническом анализе крови наблюдалась гипохромная нормоцитарная анемия (гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,71 \times 10^{12}$ /литр, цветовой показатель 0,79) при нормальном уровне железа (11,6 мкмоль/л), витамина B₁₂ (264 пкмоль/л), фолиевой кислоты (8,6 нмоль/л), ферритина (61,48 мкг/л) и повышении уровня эритропоэтина (53,8 мМЕ/мл).

Генез анемии неоднократно обсуждался, и она трактовалась как проявление хронического заболевания. Учитывая наличие уровня железа и ферритина ближе к нижней границе нормы, к терапии были добавлены препараты железа.

В стратегическом плане проводилась активная подготовка пациента к проведению симультанной трансплантации сердца и почек. Назначение тафамидиса в виду наличия тяжелой сердечной и почечной дисфункции было признано неэффективным.

На 50-е сутки госпитализации у пациента развился эпизод фибрилляции желудочков с последующей асистолией. Проводимые реанимационные мероприятия были неэффективными, констатируется биологическая смерть.

При патологоанатомическом исследовании был полностью подтвержден диагноз системного транстиретинового амилоидоза с поражением сердца, почек, кожи и кишечника.

Обсуждение

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз — сложное для диагностики заболевание с неблагоприятным прогнозом. Эта болезнь относится к системным наследственным амилоидозам. Точных данных о его распространенности в популяции нет.

Транстиретиновый амилоидоз отличается прогрессирующим течением, его прогноз зависит от степени поражения органов, распространенности патологического процесса, сроков диагностики заболевания и его формы.

По классификации Всемирной организации здравоохранения (2003г), основанной на специфичности основного белка амилоида, нозология кодируется как ATTR (A — амилоидоз, TTR — транстиретин).

Транстиретиновый амилоид, накапливаясь в тканях, вытесняет здоровые клетки, становясь со временем причиной значительных морфофункциональных изменений пораженного органа и системы. По данным Sekijima Y, et al. (2008г) отложения транстиретина выявляются не только в сердце, этот процесс затрагивает печень, селезенку, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, органы внутренней секреции, мышечную ткань языка [1]. Среди клинических форм транстиретинового амилоидоза выделяют семейную амилоидную кардиомиопатию, семейную амилоидную полинейропатию и старческий амилоидоз [2].

В последние годы именно транстиретиновый амилоидоз привлекает интерес исследователей, так как по данным аутопсий у 25% умерших пожилых пациентов в органах и тканях отмечались отложения амилоида, большая часть которого была транстиретинового происхождения [3]. В работах последних лет показано, что именно транстиретиновый амилоидоз является причиной поражения сердечной мышцы у 30% пациентов с сердечной недостаточностью при наличии сохранной фракции выброса [4].

В норме тетрамерный сывороточный белок транстиретин состоит из 127 аминокислотных субъединиц, он синтезируется в печени и принимает участие в транспортировке тироксина и ретинола. Ген TTR состоит из 4 экзонов и располагается в длинном плече 18-й хромосомы в позиции 12.1 (18q12.1). В общей сложности описано около 100 мутаций генов, которые связывают с развитием наследственного транстиретинового амилоидоза и около половины таких мутаций ассоциируется с поражением сердца. Наиболее общей в этих случаях является мутация Val30Met.

Из-за вовлечения в процесс многих органов и систем клиническая картина транстиретинового амилоидоза разнообразна и неспецифична. Сложность диагностики этого вида амилоидоза объясняется отсутствием у него патогномичных симптомов. Признаки системности амилоидоза развиваются по мере прогрессирования патологии, приводя к развитию полиорганной недостаточности.

При поражении сердца амилоид откладывается во всех его структурах: клапанах, сосудах, миокарде и перикарде, проводящей системе, вызывая соответствующие клинические проявления [5]. Так, при отложении амилоида в коронарных артериях отмеча-

ются симптомы стенокардии. Накапливаясь в миокарде как одном из органов-мишеней, амилоид вызывает утолщение и уплотнение миокарда, кардиомегалию с диастолической дисфункцией, приводя к развитию рестриктивной кардиомиопатии — одной из характерных особенностей амилоидоза. При дальнейшем течении заболевания развивается клиника хронической сердечной недостаточности, которая характеризуется быстрым прогрессированием и рефрактерностью к терапии.

Согласно данным ряда исследователей средняя продолжительность жизни больных с момента постановки диагноза кардиального транстретинового амилоидоза составляет 36 месяцев [3].

Лабораторными показателями неблагоприятного прогноза при транстретиновом амилоидозе являются повышение уровня тропонинов Т и I, уровня NT-proBNP. Появление повышенного уровня тропонинов в сыворотке крови связывают с гибелью атрофированных кардиомиоцитов, вызванной агрессивным накоплением амилоида в межклеточном пространстве, а также обструкцией интрамуральных артерий [6]. Повышение уровня NT-proBNP обусловлено как повышением конечного внутрижелудочкового давления, так и некрозом клеток.

Клиническая картина амилоидоза сердца в большинстве случаев представлена развитием хронической сердечной недостаточности. Аускультативно могут выявляться шумы из-за отложений амилоида в эндокарде клапанов. Некоторые авторы [7] полагают, что одним из ранних признаков транстретинового амилоидоза является развитие карпального туннельного синдрома, а для наследственного типа характерны признаки поражения периферических нервов.

Считается, что транстретиновый амилоидоз сердца протекает менее агрессивно, чем при AL-амилоидозе, но тем не менее приводит к развитию тяжелой сердечной недостаточности.

При амилоидозе сердца на ЭКГ может регистрироваться низкий вольтаж зубцов, иногда появляются инфарктоподобные изменения комплекса QRS, а также различные нарушения ритма и внутрисердечной проводимости.

Довольно специфичными эхокардиографическими признаками при амилоидном поражении сердца являются дилатация предсердий, значительное увеличение массы миокарда желудочков, симметричное утолщение стенок, не соответствующее степени артериальной гипертензии, различные клапанные регургитации, выпот в полости перикарда, признаки диастолической дисфункции (чаще по рестриктивному типу), повышение уровня конечного диастолического давления, а на поздних сроках заболевания — снижение фракции выброса [8].

Гистологическое исследование тканей при окраске конго красным позволяет выявить специфически

окрашенные структуры фибрилл амилоида, которые, кроме того, обладают двойным лучепреломлением в поляризованном зеленом свете [9]. Также выполняется иммуногистохимическое исследование [10].

Дополнительными методами диагностики амилоидоза сердца являются магнитно-резонансная томография с гадолинием, при которой специфическими признаками амилоидоза является усиление сигнала с трансмуральным или субэндокардиальным контрастированием, а также скintiграфия миокарда с Технецием-99m, при которой повышается накопление изотопа в миокарде [11, 12].

Для выявления специфических мутаций используется метод прямой ДНК-диагностики — секвенирование гена.

Лечение пациентов с амилоидом представляет очень сложную задачу и направлено на снижение уровня сывороточных предшественников мутантных белков, поскольку замечено, что при этом происходит резорбция амилоида и восстановление функции пораженного органа. Помимо известных методов, таких как системная химиотерапия, трансплантация стволовых клеток, трансплантация печени, в настоящий момент исследуются и вещества, обладающие транстретин-стабилизирующими свойствами, — нестероидный противовоспалительный препарат дифлунизал [13].

В сентябре 2017г в Москве прошел симпозиум, посвященный лечению транстретинового амилоидоза. На нем был представлен первый и единственный препарат таргетного действия — тафамидис, недавно прошедший регистрацию в России. Он является селективным стабилизатором транстретина, который связывается с двумя тироксин-связывающими участками транстретина в нативной (тетрамерной) форме, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез. Ингибирование диссоциации тетрамерных форм транстретина обосновывает целесообразность применения тафамидиса для замедления этого вида амилоидоза (главным образом, семейной транстретиновой амилоидной полинейропатии).

В последние годы ведется разработка и исследование новых молекул для лечения транстретинового амилоидоза. К ним относятся липидные наночастицы, которые доставляют антитранстретиновые малые интерферирующие РНК (действуя по аналогии с микро-РНК), снижая тем самым продукцию мутантной и немутантной форм транстретина, а также моноклональные антитела, мишенью которых является сывороточный Р-компонент амилоида. Эти препараты могут в дальнейшем стать альтернативой в лечении больных амилоидозом с сердечной недостаточностью.

Терапия амилоидоза при развитии сердечной недостаточности направлена на замедление темпов ее развития. Одним из наиболее радикальных мето-

дов лечения амилоидоза в этом случае считается трансплантация сердца, после которой, однако, возможен рецидив заболевания, поэтому дополнительно проводится трансплантация печени [14]. При тяжелой нефропатии рассматривается трансплантация печени и почек [15]. Описаны лишь единичные случаи успешных результатов при комбинированных трансплантациях сердца, печени и почек, и они практически все касаются пациентов с AL-амилоидозом [13].

Таким образом, в настоящее время транстиретиновый амилоидоз представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему ввиду трудностей диагностики, раннего выявления, весьма ограниченных возможностей терапии и высокого риска рецидива после радикального лечения.

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

Литература/References

1. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des.* 2008;14 (30):3219-30.
2. White JA, Fine NM. Recent Advances in Cardiovascular Imaging Relevant to the Management of Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2016 Aug; 18 (8):77. doi:10.1007/s11886-016-0752-7.
3. Myasnikov RP, Andreenko EYu, Kushunina DV, et al. Amyloidosis of the heart: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2014;4:72-82. (In Russ.) Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2014;4:72-82.
4. Brunjes DL, Dunlop M, Wu C, et al. Analysis of Skeletal Muscle Torque Capacity and Circulating Ceramides in Patients with Advanced Heart Failure. *J Card Fail.* 2016 May; 22 (5):347-55. doi:10.1016/j.cardfail.2016.02.002.
5. 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 Molec Biol.* 2012 Aug 10;421 (2-3):185-203. doi:10.1016/j.jmb.2011.12.060.
6. Miller WL, Wright RS, McGregor CG, et al. Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.* 2001 Oct 1;88 (7):813-5.
7. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23 (1):58-63. doi:10.3109/13506129.2015.1135792.
8. Treibel T, Fontana M, Maestrini V, et al. Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016 Jan; 9 (1):54-63. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.008.
9. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review with Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol.* 2018 Jan;43 (1):10-34. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003.
10. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017 Dec;84 (12 Suppl 3):12-26. doi:10.3949/ccjm.84.s3.02.
11. Minutoli F, Di Bella G, Mazzeo A, et al. Comparison between (99m) Tc-diphosphonate imaging and MRI with late gadolinium enhancement in evaluating cardiac involvement in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Am J Roentgenology.* 2013 Mar; 200 (3): W256-65. doi:10.2214/AJR.12.8737.
12. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m) Tc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circulation Cardiovascular Imaging.* 2013 Mar 1;6 (2):195-201. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
13. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Trends in Cardiovasc Med.* 2018 Jan;28 (1):10-21. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.004.
14. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, et al. Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2017 May;22 (3):317-27. doi:10.1007/s10741-017-9601-z.
15. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20 (2):117-24. doi:10.1007/s10741-015-9480-0.