

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

Гудкова А. Я.^{1,2}, Полякова А. А.^{1,2}, Амелин А. В.², Моисеева О. М.¹, Крутиков А. Н.¹, Тишкова В. М.¹, Грозов Р. В.¹, Рыжкова Д. В.¹, Макурова Т. В.¹, Костарева А. А.^{1,2}, Семернин Е. Н.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

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.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ 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 — кардиомиопатии, 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, ^{99m}Tc-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.^{1,2}, Polyakova A. A.^{1,2}, Amelin A. V.², Moiseeva O. M.¹, Krutikov A. N.¹, Tishkova V. M.¹, Grozov R. V.¹, Ryzhkova D. V.¹, Makurova T. V.¹, Kostareva A. A.^{1,2}, Semernin E. N.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

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.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Pavlov 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 D-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/м²; 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-ЕПИ 52 мл/мин/1,73 м ² , 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-ЕПИ — 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.

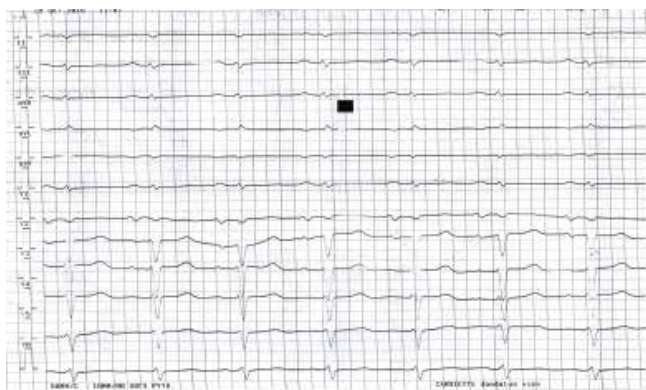


Рис. 1. ЭКГ пациента.

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) 99mTc-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 ²	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-

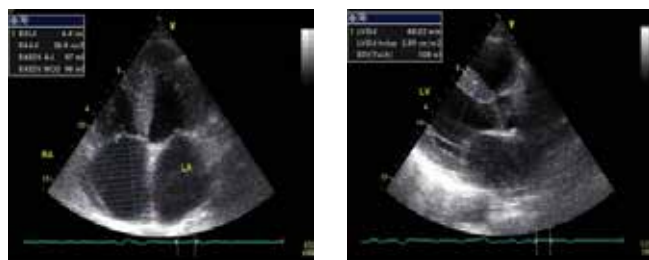


Рис. 2 и 3. Эхокардиография.

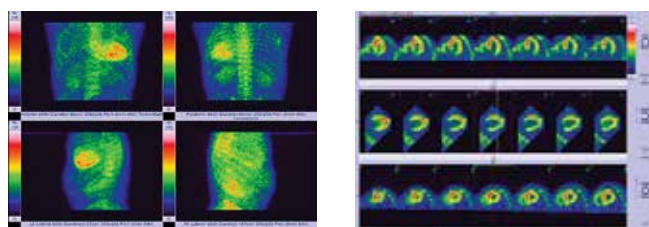


Рис. 4 (А, Б). Планарная скинтиграфия (А) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца (Б).

Примечание: планарные скинтиграммы 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.

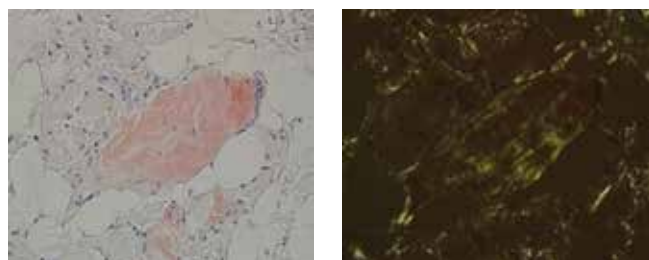


Рис. 5 и 6. Окраска масс амилоида конго красным и просмотр в поляризованном свете.

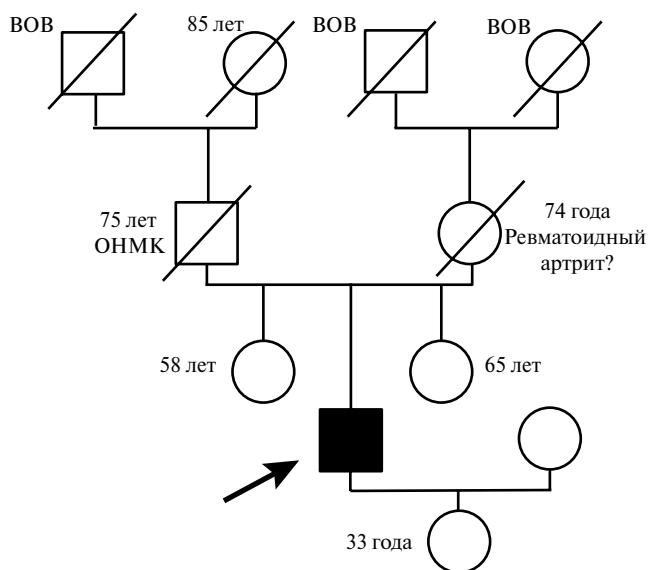


Рис. 7. Генеалогическое дерево. Сокращения: ВОВ — Великая Отечественная война, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

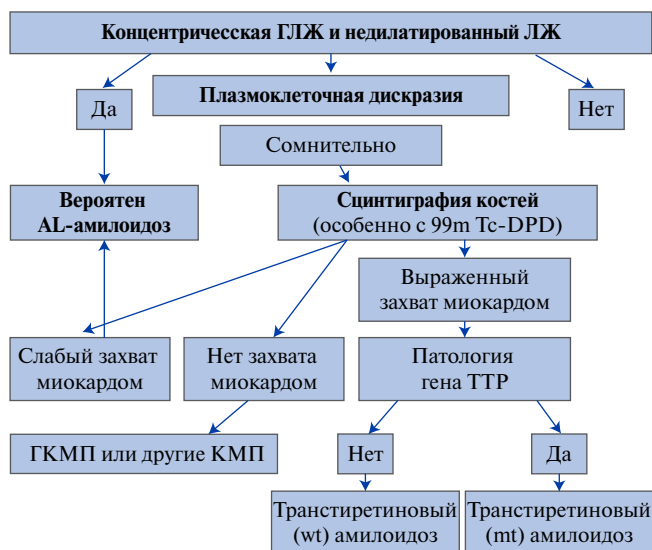


Рис. 8. Дифференциальный диагноз амилоидоза.

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 ≥ 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}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 транстиретинового амилоидоза сердца без необходимости морфологического исследования, что, несомненно, значительно расширяет возможности прижизненной диагностики.

Сцинтиграфия костей (особенно с ^{99m}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 транстиретинном 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 ламбда 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-CAI.

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-CAI — транстиретиновая семейная амилоидная полиневропатия.

Благодаря разработке антиамилоидной терапии стали известны новые достижения в лечении Val30Met-АТТР-полинейропатии. Французский маркетинговый комитет в сентябре 2011 г 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 полиневропатии 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.