

С. А. Болдуева, В. Б. Петрова, В. Х. Хавинсон, М. В. Самохвалова, А. И. Петрова

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург,
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

В статье дано современное представление о лечении амилоидоза сердца, приведены данные о частоте встречаемости, классификации и вариантах клинических проявлений транстиретинового амилоидоза. Данная патология является медленно прогрессирующим заболеванием, симптомы которого обычно появляются в пожилом и старческом возрасте. Этот диагноз может стать более распространенным в будущем по мере старения населения и улучшения диагностических методов. В качестве иллюстрации описан клинический случай транстиретинового амилоидоза у 77-летнего больного, протекавшего с преимущественным поражением сердца и явлениями ХСН, показаны трудности прижизненной диагностики данной патологии.

Ключевые слова: транстиретиновый амилоидоз, сердечная недостаточность, *ATTR*, кардиомиопатия, амилоидоз «дикого типа»

Амилоидоз — группа заболеваний, характерным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеина амилоида. Амилоидоз является системным заболеванием, при котором может поражаться несколько органов-мишеней — почки, сердце, печень, легкие, нервная система и др. В настоящее время различают четыре основные формы системного амилоидоза: *AL* (первичный), *AA* (вторичный), *ATTR* (транстиретиновый) и *Aβ₂M* (диализный). Симптомы амилоидоза не имеют специфических клинических проявлений, зависят от локализации амилоидных отложений и могут протекать под маской различных заболеваний. Современная диагностика амилоидоза требует гистологической идентификации амилоида и иммуногистохимического определения его типа [6, 22, 24].

Клинические признаки поражения сердца выявляют более чем у 50% больных с *AL*-амилоидозом, только у 10% пациентов с *AA*-амилоидозом и менее чем у 5% с другими формами [11].

ATTR-амилоидоз обусловлен отложением амилоида, состоящего из белка транстиретина (*TTR*). У здоровых людей в норме транстиретин, который синтезируется в печени, является белком-переносчиком гормонов щитовидной железы и витамина *A* (ретинола). Выделяют три основных типа транстиретинового амилоидоза: семейная амилоидная полинейропатия (*FAP*) — наследственная форма, может сочетаться с кардиомиопатией; семейная амилоидная кардиомиопатия (*FAC*) — наследственная форма, может сочетаться с *FAP*; старческий системный амилоидоз, или *ATTRwt*, — амилоидоз «дикого типа»/«wild type» (не передается по наследству), ранее называвшийся сенильным системным амилоидозом (*SSA*). Семейные типы амилоидоза (*ATTRm*: *FAP* и *FAC*) связаны с различными мутациями в гене, ответственном за постоянный синтез молекулы аномального амилоидогенного транстиретина. В настоящее время при семейном транстиретиновом амилоидозе описано более 100 вариантов мутаций [21, 22].

Семейная амилоидная полинейропатия чаще проявляется в среднем возрасте. Основные ее признаки связаны с развитием периферической и автономной нейропатии, проявляющейся мышечной слабостью, повышенной болевой чувствительностью в конечностях, нарушениями работы кишечника, мочевого пузыря и изменением АД, что проявляется ортостатической гипотензией. Также часто развиваются симптомы, обусловленные сердечной недостаточностью вследствие рестриктивной кардиомиопатии. Клинические признаки могут появиться как в возрасте до 20 лет, так и в старческом возрасте. Возрастной дебют заболевания, скорость прогрессирования и вовлечение различных систем и органов напрямую зависят от типа мутации [10].

Симптомы при семейной амилоидной кардиомиопатии обычно возникают после 60 лет. Началу сердечно-сосудистых проявлений часто предшествует карпальный туннельный синдром. Признаки амилоидного транстиретинового поражения сердца проявляются симптомами сердечной недостаточности. По данным литературы, это состояние чаще всего выявляют у афроамериканцев [8].

До недавнего времени считалось, что амилоидные отложения, состоящие из нормального (немутантного) «дикого типа» транстиретина (*TTRwt*), не приводят к значимому поражению органов. В последние годы благодаря использованию новых методов визуализации стало очевидным, что *TTRwt* встречается довольно часто и может сопровождаться существенными органными поражениями. В 2014 г. на XIV Международном симпозиуме по амилоидозу было принято решение называть поражение такого рода «*ATTR* амилоидозом „дикого типа”, или *ATTRwt*». Данная патология является медленно прогрессирующим заболеванием, симптомы которого обычно появляются после 60 лет, чаще встречаются у мужчин [5].

Амилоидные отложения, состоящие из «дикого типа» *TTR*, локализуются в основном в сердце, вызывая рестриктивную кардиомиопатию, которая проявляется симптомами сердечной недостаточности: на первом этапе заболевания — чаще в виде диастолической дисфункции различной выраженности, со временем — прогрессирующей до бивентрикулярной систолической дисфункции. Почти у 50 % пациентов с *TTRwt* встречаются симптомы кистевого туннельного синдрома — покалывание и боль в запястьях. Туннельный синдром кисти часто возникает за 3—5 лет до появления признаков заболевания сердца [20].

В настоящее время существует гиподиагностика *ATTR* амилоидоза «дикого типа». Этот диагноз может стать более распространенным в будущем по мере старения населения и улучшения диагностических методов [17].

Современное представление о лечении транстиретинового амилоидоза с поражением сердца

Лечение транстиретинового амилоидоза с поражением сердца в настоящее время имеет два направления — остановка или замедление отложения амилоида, а также терапия ХСН согласно современным рекомендациям. В настоящее время можно выделить три основных принципа воздействия

на инфильтративный процесс в органах при *ATTR*: подавление синтеза амилоидного белка *TTR*, стабилизация *TTR* (воздействие на амилоидогенность *TTR*), деградация и экстракция *TTR*, то есть ингибирование образования амилоидных фибрилл и стимуляция резорбции амилоида [19].

Подавление синтеза амилоидного белка *TTR* возможно при трансплантации печени или подавлении экспрессии гена (генная терапия). Пересадка печени рекомендуется больным с наследственной формой *ATTR*, главным образом для пациентов с *FAP*. Цель данного хирургического лечения состоит в том, чтобы предотвратить образование дальнейших амилоидных отложений. Печень, которая синтезирует аномальный (мутантный) амилоидогенный *TTR*, удаляется и заменяется донорской, которая будет синтезировать нормальный *TTR* «дикого типа». Таким образом, трансплантация печени не является средством для лечения старческого системного амилоидоза (*ATTRwt*). Наибольший успех при трансплантации достигается на ранних стадиях заболевания (до того, как возникло выраженное повреждение нервов или сердца), у молодых пациентов и у больных с *TTR Val30Met* мутацией [2].

Генетические методы лечения, которые «выключают» синтез амилоидного белка, в настоящее время находятся на ранних стадиях разработки и клинических испытаний и включают малые (короткие) интерферирующие РНК и антисмысловые олигонуклеотиды [4]. Таким лекарством является препарат *ALN-TTRsc*, который принадлежит к классу малых интерферирующих РНК. Взаимодействие коротких интерферирующих РНК с матричной РНК выбранного (целевого) гена приводит к ее деградации, предотвращая трансляцию мРНК на рибосомах в кодируемый ею патологический белок. На этапе предварительных испытаний у больных транстиретиновым амилоидозом сердца, как при *ATTRwt*, так и при наследственных формах заболевания, данный препарат не показал высокой эффективности [7]. Другой препарат под названием *ISIS-TTRRx* принадлежит к классу антисмысловых олигонуклеотидов. Антисмысловые олигонуклеотиды способствуют удалению из зрелой мРНК участков, кодирующих мутации, вырезая из предшественника мРНК некодирующие последовательности и соединяя друг с другом кодирующие участки. Препарат *ISIS-TTRRx* в настоящее время проходит клинические испытания у пациентов с семейной амилоидной полинейропатией и с *ATTRwt* [1, 9].

Следующий подход к лечению, который разрабатывается в последние годы, направлен на стабилизацию тетрамерной структуры *TTR* (снижение амилоидогенных свойств белка). Так, некоторые новые препараты («Дифлунизал» и «Тафамидис») для лечения *ATTR* находятся на различных стадиях изучения, но еще не доступны для использования. Данные препараты, попадая в кровь, плотно связываются с *TTR*. Такой комплекс делает *TTR* менее амилоидогенным [14]. «Дифлунизал» относится к классу нестероидных противовоспалительных средств, который был разработан более 40 лет назад. В настоящее время продолжают клинические исследования для оценки влияния Дифлунизала на прогрессирование нейропатии и кардиомиопатии у пациентов с *FAP* и *FAC* [19]. «Тафамидис» — специфический пероральный препарат, который был разработан для *FAP* и показал свою высокую эффективность при данной наследственной патологии. В настоящее время, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, прием препарата «Тафамидис» у пациентов с транстретиновой амилоидной кардиомиопатией был связан с сокращением смертности от всех причин и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также повысил качество жизни по сравнению с плацебо [12, 23].

Наконец, совсем недавно два дополнительных агента продемонстрировали терапевтический потенциал. Молекула *AC10*, которая при исследованиях *in vitro* показала эффективность стабилизации *TTR* «дикого типа» выше, чем «Дифлунизал» и «Тафамидис» [15]. «Толкапон», антипаркинсонический препарат, при исследованиях *in vitro* и *in vivo* также показал стабилизирующий эффект тетрамерной структуры *TTR* по сравнению с Дифлунизалом и Тафамидисом [18].

Ингибирование образования амилоидных фибрилл возможно при использовании антибиотика тетрациклинового ряда Доксициклина, который в комбинации с тауроурсодоксихолевой кислотой приводит к разрушению амилоида в тканях (амилоидразлагающий агент). Предварительные данные подтверждают благоприятное действие с приемлемым профилем токсичности [13].

Антитела к сывороточному амилоидному протеину, которые стимулируют резорбцию амилоида, демонстрируют многообещающие результаты в отношении *ATTRwt*, но четкие указания и профили токсичности все еще подвержены клиническим испытаниям [16].

Таким образом, при старении населения *ATTRwt* и *ATTRm*, вероятно, станут наиболее распространенными типами сердечного амилоидоза. Своевременное выявление транстретинового амилоидоза и выбор оптимальной тактики его терапии позволит уже в ближайшем будущем отдалить неблагоприятные для пациента исходы заболевания, однако в настоящее время медикаментозное лечение данной патологии находится в большей степени на стадии разработки.

Представлено описание клинического случая старческого транстретинового амилоидоза, протекавшего с вовлечением сердца и явлениями ХСН.

Клинический случай

Больной Г., 77 лет, направлен из поликлиники в наше кардиологическое отделение для подбора лекарственной терапии в связи с декомпенсацией ХСН. При поступлении жаловался на выраженную слабость, одышку при минимальной физической активности и отеки нижних конечностей. Кроме того, пациента беспокоила стойкая желтушность кожных покровов, сопровождающаяся упорным зудом.

Анамнез заболевания

В течение последних 2 лет отмечал транзиторную иктеричность кожных покровов, по данным УЗИ выявлена гепатомегалия, состояние было расценено как хронический стеатогепатит с минимальной активностью и синдромом холестаза (механическая желтуха была исключена). В дальнейшем появилась одышка при умеренной физической нагрузке, редкие эпизоды жгучих болей за грудиной. Консультирован кардиологом, диагностирована стенокардия напряжения III ФК, получал медикаментозное лечение β-блокаторами и нитратами. Однако состояние не улучшалось, сохранялись жгучие боли за грудиной при умеренной физической нагрузке, стали беспокоить частые перебои в работе сердца (верифицированы пароксизмы фибрилляции предсердий), одышка усилилась, появились отеки нижних конечностей, присоединились выраженная слабость, вялость, расстройство памяти, стала отмечаться стойкая желтушность кожных покровов с упорным зудом. В связи с указанными жалобами был госпитализирован в кардиологический стационар, где выполнена коронарография. По ее данным выявлены умеренные диффузные изменения в передней межжелудочковой артерии, стеноз в средней трети

до 75 % в правой коронарной артерии. Выполнена ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии, имплантирован простой стент с хорошим ангиографическим результатом.

В дальнейшем ангинозные боли не рецидивировали, однако явления бивентрикулярной сердечной недостаточности и печеночной недостаточности с явлениями холестаза сохранялись. В плановом порядке пациент был обследован в хирургическом стационаре, где было выявлено значительное повышение билирубина (до 91,6 мкмоль/л) на фоне нормального уровня трансаминаз, при мультиспиральной КТ органов брюшной полости был заподозрен канцероматоз брюшины, найдено увеличение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства с максимальными размерами 1,0×1,2 см, диффузное снижение плотностных показателей печени, признаки атрофических изменений ткани поджелудочной железы, изменение в седалищной кости справа, наиболее характерное для опухолевого поражения, жидкость в обеих плевральных полостях и полости перикарда. Выполнены фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия, выявлены полипоз желудка и толстой кишки, от биопсии отказались в связи с терапией варфарином. Проведена также полипозиционная сцинтиграфия скелета, на которой выявлено патологическое накопление радиофармацевтического препарата в проекции седалищной кости справа. Выполнено цитологическое исследование асцитической жидкости, патологические клетки не выявлены. Больной был консультирован в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, где было высказано мнение, что свидетельств об онкологическом процессе нет, состояние было расценено как ухудшение течения сердечной недостаточности, была рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение. Из перенесенных заболеваний следует отметить аденокарциному прямой кишки, по поводу чего 7 лет назад была выполнена резекция (T2N0M0).

Объективные данные

Общее состояние средней тяжести, сознание ясное, телосложение гиперстеническое, рост — 182 см, масса тела — 85 кг, ИМТ — 25,7 кг/м². Кожные покровы и склеры иктеричны. Определялись отеки нижних конечностей до паховых складок. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧСС — 80 уд/мин, АД — 95/60 мм рт. ст. Перкуторно: левая граница относительной сердечной тупости по среднеключичной линии, тоны сердца приглушены, 1-й тон на верхушке ослаблен,

шумы аускультативно не определяются. Частота дыхания — 18/мин, при перкуссии притупление перкуторного звука ниже VIII ребра с обеих сторон, дыхание жесткое. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выступает из-под нижнего края реберной дуги на 3 см, край печени эластичный, ровный, уплотнен, селезенка не пальпируется.

Лабораторные показатели

Общий анализ крови: эритроциты — $5,74 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 118 г/л, *MCV* — 68,3 *fl*, лейкоциты — $8,2 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты — 14 %, моноциты — 13 %, нейтрофилы — 73 %, эозинофилы — 0,2 %, базофилы — 0,2 %, тромбоциты — $146 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 5 мм/ч, ретикулоциты — 16%. Анизоцитоз, микроцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз.

Общий анализ мочи: цвет — желтый, прозрачная, кислая, плотность — 1,010 г/л, белок — 0,138 г/л, лейкоциты — 0–1 в поле зрения, эритроциты — 0–1 в поле зрения, плоский эпителий — 0–1 в поле зрения. Суточная потеря белка — 1,5 г.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,3 ммоль/л, общий белок — 81 г/л, альбумин — 42 %, креатининфосфокиназа общая — 89 Е/л, мочевины — 20,6 ммоль/л, креатинин — 166 мкмоль/л, мочевая кислота — 447 мкмоль/л, общий билирубин — 69 мкмоль/л, билирубин прямой — 26,73 мкмоль/л, билирубин непрямой — 42,27 мкмоль/л, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) — 89 Е/л, α -амилаза — 45 Е/л, щелочная фосфатаза — 46 Е/л, общий холестерин — 2,2 ммоль/л, холестерин ЛПНП — 0,88 ммоль/л, холестерин ЛПВП — 1,17 ммоль/л, АСТ — 23 Е/л, АЛТ — 13 Е/л, железо в сыворотке — 5,58 мкмоль/л, железосвязывающая способность — 73,3 мкмоль/л. СКФ по формуле *MDRD* — 38 мл/мин 1,73 м².

Инструментальные обследования

ЭКГ: низкий вольтаж, фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма с частотой желудочковых сокращений 80/мин. Фиброзные изменения в переднеперегородочной области, высоких боковых отделах левого желудочка. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки систолической нагрузки на ЛЖ.

Эхо-КГ: левое предсердие, переднезадний размер — 43 мм, медиально-латеральный — 52 мм, длинная ось — 74 мм; межпредсердная перегородка

родка не изменена; ЛЖ: межжелудочковая перегородка (МЖП) — 18–21 мм, задняя стенка (ЗС) — 18 мм, конечный диастолический размер — 46 мм, конечный диастолический объем — 69 мл, конечный систолический объем — 35 мл, ФВЛЖ — по Симпсону 50%; правый желудочек в парастернальной позиции — 30 мм; правое предсердие — 52–70 мм; нижняя полая вена — 22 мм. Заключение: дилатированы полости предсердий, выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, глобальная сократимость миокарда ЛЖ на нижней границе нормы — диффузная гипокинезия. МЖП имеет неоднородную структуру и повышенную эхогенность миокарда (феномен «блестящего миокарда»), рисунок. Зон нарушений локальной сократимости не выявлено. Аорта не расширена, фиброз полулуний, с элементами кальциноза, аортальный поток нормальный. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Расчетное систолическое давление в легочной артерии — 34 мм рт. ст. Расхождение листков перикарда за ЗС — 1,1 см, за боковой — до 1,8 мм, за правыми отделами — 3–4 мм.

УЗИ почек: правая почка — положение обычное, размеры 105•50 мм, паренхима толщиной 15 мм однородная, эхогенность в пределах нормы, конкрементов нет. Левая почка — положение обычное, размеры 105•53 мм, паренхима толщиной 15 мм однородная, эхогенность в пределах нормы, конкрементов нет. Чашечно-лоханочная система не расширена.

УЗИ органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения печени: правая доля — 145 мм, левая доля — 86 мм, структура паренхимы однородная, мелкорзернистая, эхогенность по-

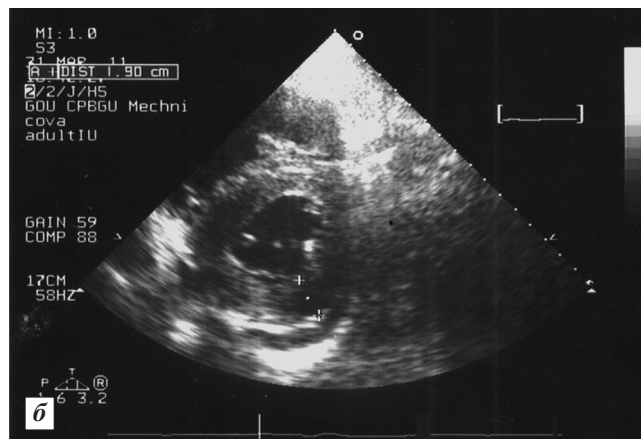
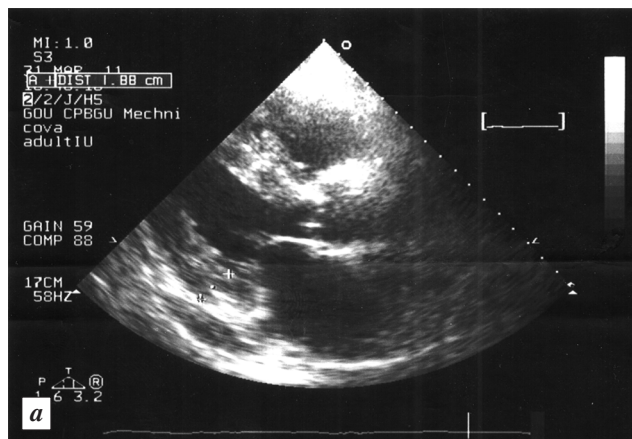
вышена, желчные протоки не расширены, воротная вена — 12 мм. Умеренные диффузные изменения поджелудочной железы: размеры головки — 26 мм, тела — 15 мм, контуры ровные и четкие, эхогенность диффузно повышена. Очаговые образования не лоцируются. Желчный пузырь деформирован, определяется полип диаметром 5 мм. Селезенка не увеличена. В брюшной полости свободная жидкость не определяется.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорных рентгенограммах фокусно-инfiltrативных изменений не выявлено. Диффузный пневмосклероз. Корни легких с фиброзным компонентом. Синусы свободны. Диафрагма расположена обычно. Тень сердца расширена в поперечнике за счет ЛЖ.

Фиброгастродуоденоскопия: полипы тела желудка на фоне атрофического гастрита с эрозиями в антральном отделе. Атрофический дуоденит. Тест на *Helicobacter pylori* положительный (+++). По результатам биопсии выявлен гиперпластический полип и хронический атрофический гастрит умеренной активности с гиперплазией покровного эпителия.

Дополнительные методы обследования, дифференциальный диагноз

Таким образом, у пациента 77 лет с анамнезом ИБС (ангиопластикой и стентированием правой коронарной артерии), постоянной формой фибрилляции предсердий, с явлениями бивентрикулярной сердечной недостаточности и резекцией прямой кишки по поводу аденокарциномы в анамнезе обращали на себя внимание следующие данные обследований: выраженная иктеричность кожных покровов и склер, набухшие шейные



Эхокардиографическое изображение сердца.

Парастернальная позиция, длинная ось (а), короткая ось (б). Повышенная эхогенность миокарда (феномен «блестящего миокарда»)

вены, увеличение печени и отеки нижних конечностей, наличие печеночно-клеточной недостаточности с явлениями холестаза, повышение уровня мочевины и креатинина, а также данные ЭКГ (низкий вольтаж) и эхо-КГ: увеличение предсердий при небольших размерах полостей желудочков, сохранная систолическая функция ЛЖ, утолщение стенок миокарда ЛЖ (у пациента не было анамнеза артериальной гипертензии) и феномен «блестящего миокарда». В связи с этим, в первую очередь проводили дифференциальную диагностику между системным амилоидозом с поражением сердца, печени, почек, а также — в связи с опухолью прямой кишки в анамнезе и предыдущими данными обследования, свидетельствующими об очагах деструкции в седалищной кости и подозрении на канцероматоз брюшины, — онкологическим процессом.

Для исключения злокачественного процесса в толстой кишке выполнена фиброколоноскопия с биопсией полипов. Для верификации системного амилоидоза проведены биопсия слизистой оболочки прямой кишки с окраской конго красным, анализ крови на κ - и λ -цепи, иммунологическое исследование сыворотки крови на иммуноглобулины, анализ мочи на белок Бенс-Джонса, стерильная пункция.

Фиброколоноскопия: состояние после резекции сигмовидной кишки, на 10 см от ануса анастомоз, проходим, слизистая оболочка в зоне анастомоза без неоплазии, в области печеночного угла полип цилиндрической формы, диаметром до 1 см. Биопсия слизистой оболочки (окраска на амилоидоз). **Результат биопсии:** отрицательный (окраска на амилоид конго красным).

Анализ мочи на белок Бенс-Джонса: отрицательный.

Анализ крови на легкие цепи: свободные κ -цепи Ig в сыворотке: 40,01 мкг/мл (норма 8,5–35); свободные λ -цепи Ig в сыворотке: 10,05 мкг/мл (норма 0,5–4,5).

Иммунологическое исследование сыворотки крови: ЦИК — 70 ед (норма 50–80 ед.); IgA — 5,82 г/л (норма 0,7–4 г/л); IgM — 2,186 г/л (норма 0,4–2,3 г/л); IgG — 15,38 г/л (норма 7–16 г/л). Повышена концентрация IgA. **Миелограмма:** костно-мозговой пунктат умеренно богат клеточными элементами, гемопоэтическая ткань преобладает над жировой. Гранулоцитарный росток развернут, соотношение созревающих и зрелых элементов правильное. Лимфоциты в умеренном количестве, расположе-

ны диффузно. Количество плазматических клеток в пределах нормы (0,5%). Эритроидный росток в достаточном количестве, нормобластический. Мегакариоцитарный росток представлен элементами различных стадий созревания и степени активности.

Обсуждение

Таким образом, на основании результатов фиброколоноскопии и фиброгастродуоденоскопии с биопсией, данных о злокачественных новообразованиях ЖКТ выявлено не было, окраска на амилоид — отрицательная, по результатам содержания легких цепей и миелограммы информации в пользу AL-амилоидоза и миеломной болезни также не получено. Однако наличие тяжелой «диастолической» ХСН с утолщением стенок ЛЖ у пациента без анамнеза АГ и перенесенного инфаркта миокарда с учетом данных ЭКГ и, главным образом, эхо-КГ, а также заключение невролога о полинейропатии кистей и стоп, несмотря на отрицательные результаты биопсии слизистой оболочки прямой кишки, не позволяли исключить системный амилоидоз другой природы — транстиретиновый. Поражение печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности и холестаза, а также и почек с признаками снижения функции и умеренной протеинурией также не противоречили этому диагнозу. Однако для верификации системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца требовалась биопсия миокарда, которую в связи с тяжестью состояния больного и бесперспективностью специфического лечения в случае подтверждения диагноза по этическим соображениям было решено не проводить.

В ходе госпитализации на фоне лекарственной терапии ХСН и гепатопротекторов состояние пациента улучшилось: повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась одышка, исчезли отеки (сохранялась лишь пастозность стоп), уменьшились явления энцефалопатии, печеночной недостаточности, холестаза. Пациент был выписан в относительно удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с основным диагнозом системного амилоидоза. Рекомендовано в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова выполнение трепанобиопсии седалищного бугра для исключения злокачественного процесса кости. Пациенту было также рекомендовано выполнение МРТ сердца для верификации признаков амилоидоза сердца. Хотелось бы отметить, что пациент страдал постоянной формой фибрилляции

предсердий, что часто приводит к ухудшению качества визуализации во время МРТ.

В связи с тем, что окончательный диагноз пациента не был верифицирован, мы проследили его судьбу. В дальнейшем заболевание прогрессировало, в течение года быстро нарастали явления сердечной, почечной и печеночной недостаточности. В терминальной стадии пациент был госпитализирован в кардиологический стационар, где погиб в связи с нарастанием полиорганной недостаточности. По результатам аутопсии диагностирован системный старческий амилоидоз (транстиретиновый, гистологическое исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова») с поражением сердца (масса сердца 667 г), легких, почек, сосудов надпочечников, толстой кишки. Генотипирование не проводили. Диагностирован также мелкоузловой цирроз печени, хронический индуративный панкреатит в стадии обострения, панкреонекроз. Поражение печени, как показали данные аутопсии, не было связано с амилоидозом и объяснялось мелкоузловым циррозом на фоне венозного застоя.

Заключение

Представленный клинический случай показывает трудности прижизненной диагностики транстиретинового амилоидоза. По данным литературы, наличие амилоидного поражения сердца ухудшает прогноз пациентов по сравнению с поражением других органов [17]. Средняя продолжительность жизни после верификации диагноза составляет немногим более одного года [3]. К сожалению, в настоящее время нет эффективных методов лечения транстиретинового амилоидоза в стадии развернутых проявлений ХСН, но выявление данной патологии на ранних стадиях дает шанс сдерживания процесса образования амилоида.

Литература

1. Adams D., Cauquil C., Labeyrie C. et al. TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for familial amyloidotic polyneuropathies // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2016. Vol. 17. № 6. P. 791–802.
2. Benson M.D. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis // *Muscle Nerve.* 2013. Vol. 47. № 2. P. 157–162.
3. Brunjes D.L., Castano A., Clemons A. et al. Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Older Americans // *J. Card. Fail.* 2016. Vol. 22. № 12. P. 996–1003.
4. Coelho T., Adams D., Silva A. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis // *New Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 819–829.
5. Connors L.H., Sam F., Skinner M et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study // *Circulation.* 2016. Vol. 133. P. 282–290.
6. Falk R.H., Durbey S.W. Amyloid heart disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 52. P. 347–361.
7. Gillmore J., Falk R., Maurer M., Hanna M. Interim results from pilot phase 2 trial of revusiran (ALN-TTRsc) // In: Amer. Heart Ass. Ann. Meeting Sci. Sessions. Chicago, IL, USA. 2014. P. 15–19.
8. Jacobson D.R., Alexander A.A., Tagoe C., Buxbaum J.N. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans // *Amyloid.* 2015. Vol. 22. P. 171–174.
9. Kanasty R., Dorkin J.R., Vegas A., Anderson D. Delivery materials for siRNA therapeutics // *Nat. Mater.* 2013. Vol. 12. P. 967–977.
10. Koike H., Tanaka F., Hashimoto R. et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2012. Vol. 83. P.152–158.
11. Kyle R.A. Amyloidosis // *Circulation.* 1995. Vol. 91. P. 1269–1271.
12. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, ATTR-ACT Study Investigators // *New Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 11. P. 1007–1016.
13. Obici L., Cortese A., Lozza A. et al. Doxycycline plus taurooursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study // *Amyloid.* 2012. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 34–36.
14. Obici L., Merlini G. An overview of drugs currently under investigation for the treatment of transthyretin-related hereditary amyloidosis // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2014. Vol. 23. P. 1239–1251.
15. Penchala S.C., Connelly S., Wang Y. et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110. № 24. P. 9992–9997.
16. Phay M., Blinder V., Macy S. et al. Transthyretin aggregate-specific antibodies recognize cryptic epitopes on patient-derived amyloid fibrils // *Rejuvenation Res.* 2014. Vol. 17. № 2. P. 97–104.
17. Rapezzi C., Lorenzini M., Longhi S. et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender // *Heart Fail Rev.* 2015. Vol. 20. P. 117–124.
18. Sant'Anna R., Gallego P., Robinson L.Z. et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. e10787.
19. Sekijima Y., Tojo K., Morita H. et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis // *Amyloid.* 2015. Vol. 22. № 2. P. 79–83.
20. Sekijima Y., Uchiyama S., Tojo K. et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly // *Hum. Pathol.* 2011. Vol. 42. P. 1785–1791.
21. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2015. Vol. 86. № 9. P. 1036–1043.
22. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis // *Amyloid.* 2014. Vol. 21. P. 221–224.
23. Waddington C.M., Benson M.D. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis // *Neurol. Ther.* 2015. Vol. 4. P. 61–79.
24. Westermark P., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid: Toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis // *Amyloid.* 2005. Vol. 12. P. 1–4.

Поступила в редакцию 12.10.2018
После доработки 12.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

S. A. Boldueva, V. B. Petrova, V. Kh. Khavinson, M. V. Samohvalova, A. I. Petrova

**PROBLEMS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TRANSTIRETINUM AMYLOIDOSIS
WITH DESTRUCTION OF THE HEART IN THE ELDERLY: CLINICAL EXPERIENCE**

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

The article presents a modern understanding of the treatment of cardiac amyloidosis, provides data on the frequency of occurrence, classification and variants of clinical manifestations of transthyretin amyloidosis. This pathology is a slowly progressive disease, the symptoms of which usually appear in the elderly and senile age. This diagnosis may become more common in the future as the population ages and diagnostic methods improve. As an illustration, a description of the clinical case of transthyretin amyloidosis of the heart in a 77-year-old patient, which occurred with a primary lesion of the heart and symptoms of chronic heart failure, is given. It shows the difficulties in the lifetime diagnosis of transthyretin amyloidosis.

Key words: *transthyretin amyloidosis, heart failure, ATTR, cardiomyopathy, «wild-type» amyloidosis*