



Вайханская Т.Г.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Транстиретин-амилоидная кардиомиопатия: критерии неинвазивной диагностики, клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: у пациентов получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов.

Этическое заявление: генотипирование пробанда Л. и доступных для обследования членов семьи (двое сыновей) проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Благодарности: автор выражает искреннюю признательность сотрудникам РНПЦ «Кардиология» Курушко Т.В. и Котешевой Г.В. за оказанную помощь в проведении и интерпретации ЭхоКГ- и МРТ-исследований.

Подана: 30.03.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Амилоидная транстиретиновая кардиомиопатия (ATTR-КМП), обусловленная дисфункцией миокарда в результате отложения неправильно свернутого белка транстиретина (TTR), является сложно распознаваемой причиной сердечной недостаточности (СН) у людей старше 60 лет. Характерные электрокардиографические признаки (низкий вольтаж QRS), эхокардиографические особенности (утолщение миокарда, паттерн базального гипокинеза при сохранной апикальной контрактильности, выпот в перикарде) и результаты магнитно-резонансной томографии сердца (аномальная кинетика и диффузное накопление контраста) позволяют предположить вероятность амилоидного поражения сердца, но не являются диагностическими критериями. Сопутствующие клинические особенности, включающие запястный туннельный синдром и стеноз позвоночного канала в поясничном отделе, способны значительно сузить дифференциально-диагностический поиск амилоидного заболевания, однако для верификации диагноза ATTR-КМП необходимо подтверждение с помощью неинвазивной ядерной визуализации – остеосцинтиграфии и/или генотипирования при наследственной форме ATTR.

В консенсусном документе Европейского общества кардиологов 2021 г. мультидисциплинарной группой экспертов представлены новые критерии и алгоритм диагностики ATTR-КМП, одобрены методы лечения с применением медикаментозных средств, тормозящих прогрессирование TTR-амилоидоза и благоприятно влияющих на клинические исходы. Современный неинвазивный диагностический алгоритм, необходимый для максимально ранней диагностики и лечения ATTR, представлен в статье на примере клинического наблюдения семейной формы ATTRv-КМП, ассоциированной с мутацией в 3-м экзоне гена TTR (NM_000371: c.C302T; p.A101V).

Ключевые слова: амилоидоз сердца, транстиретиновый амилоид, транстиретиновая кардиомиопатия, критерии диагностики, сердечная недостаточность

Tatiana G. Vaikhanskaya

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Transthyretin-Amyloid Cardiomyopathy: Criteria for Non-Invasive Diagnosis, Clinical Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: patients signed written informed consent for molecular genetic testing and permission to publish the results anonymously.

Ethics statement: genotyping of proband L. and examinations of family members available for research (2 sons) was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki.

Acknowledgments: the author sincerely thanks the staff of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" T. Kurushko and G. Kotesheva for assistance in performing and interpreting echocardiography and MRI studies.

Submitted: 30.03.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: tat_vaiikh@mail.ru

Abstract

Amyloid transthyretin cardiomyopathy (ATTR-CM), due to myocardial dysfunction resulting from the deposition of misfolded transthyretin (TTR) protein, is a difficult to recognize cause of heart failure (HF) in people over 60 years of age. Characteristic electrocardiographic findings (low QRS voltage), echocardiographic features (myocardial thickening, basal hypokinesis pattern with intact apical contractility, pericardial effusion), and cardiac magnetic resonance imaging (abnormal kinetics and diffuse contrast delay) suggest the possibility of amyloid heart disease, but are not diagnostic criteria. Concomitant clinical features, including carpal tunnel syndrome and spinal stenosis in the lumbar region, can significantly narrow the differential diagnostic search for amyloid disease, but confirmation of the diagnosis of ATTR-CM requires confirmation using non-invasive nuclear imaging – bone scintigraphy and/or genotyping in the hereditary form of ATTR.

In the 2021 European Society of Cardiology Consensus Document, a multidisciplinary team of experts presented new criteria and an algorithm for the diagnosis of ATTR-CM, approved methods of treatment using target medications that inhibit the progression of TTR amyloidosis and favorably affect clinical outcomes. A modern non-invasive diagnostic algorithm necessary for the earliest possible diagnosis and treatment of ATTR is presented in the article on the example of a clinical case report with observation of the familial form of ATTRv-CM associated with a mutation in the 3rd exon of the TTR gene (NM_000371: c.C302T; p.A101V).

Keywords: cardiac amyloidosis, transthyretin amyloid, transthyretin cardiomyopathy, diagnostic criteria, heart failure

■ ВВЕДЕНИЕ

Амилоидная транстиретиновая кардиомиопатия (ATTR-КМП) является недостаточно известной и сложно диагностируемой причиной сердечной недостаточности (СН) у пожилых людей. Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) – это системное расстройство, которое характеризуется внеклеточным накоплением (в различных

тканях) амилоидных фибрилл из неправильно свернутого белка-предшественника – сывороточного транспортного белка гормонов щитовидной железы и ретинола, который синтезируется главным образом в печени [1]. Хотя известно более 30 амилоидогенных белков, кардиальный амилоидоз в 95% случаев возникает из-за неправильно свернутого транстиретина (TTR) или агрегации легких цепей (AL) иммуноглобулина [1]. Амилоидоз AL возникает в результате неправильной укладки легких цепей, секретируемых клональными плазматическими клетками костного мозга [2, 3], амилоидное поражение сердца (AL-КМП) регистрируется в 50–75% случаев [4]. Современные методы лечения значительно улучшают выживаемость при AL- и TTR-амилоидозах, ранее считавшихся неизлечимыми [5, 6]. Накопление молекулярно-генетических знаний, совершенствование высокотехнологических средств визуализации сердца и разработка новых медикаментозных форм лечения позволили расширить представление о ATTR-КМП в современном кардиологическом сообществе. Заболевание классифицируют по нуклеотидным последовательностям гена TTR; различают приобретенную форму, развивающуюся на фоне аномального накопления белка TTR дикого типа (ATTRwt без мутации) [5–7], и вариантную (ATTRv с наличием мутации), генетически обусловленную наследственную форму, причиной которой являются патогенные варианты в гене TTR. На данный момент известно более 140 мутаций в гене TTR [7–11], ассоциированных с изолированным кардиальным, неврологическим или смешанным фенотипом. Недавние исследования показали, что уровень распространенности ATTRwt-КМП у пожилых людей с СН значительно выше, чем предполагали ранее: среди пациентов старше 80 лет ATTR-амилоидные депозиты при аутопсии выявляют почти в 25% случаев, у пациентов старше 95 лет – в 37% случаев [12].

Амилоидоз по-прежнему остается «сложным диагнозом» и встречается значительно чаще, чем диагностируется. Распространенность ATTR-КМП в Республике Беларусь неизвестна, среди причин – низкая осведомленность врачей первичного звена о ранних симптомах и признаках заболевания, отсутствие специфических критериев и схожесть электрокардиографической (ЭКГ) и эхокардиографической (ЭхоКГ) картины с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальная гипертензия, СН, аортальный стеноз, рестриктивная и гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Ряд исследований свидетельствуют о том, что среди пациентов с признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) от 5 до 16% случаев кардиомиопатий (КМП) обусловлены ATTR-амилоидозом [8, 11]. Так, наиболее распространенная мутация, связанная с ATTRv (Val122Ile), присутствует у 3,4% афроамериканцев и ~1,5 миллиона человек в США являются ее аллельными носителями [6, 7]. Частота выявления мутаций в гене ATTR в некоторых регионах Великобритании достигает 7% [8, 9, 11]. Отличительной неблагоприятной особенностью амилоидоза сердца является быстрое прогрессирование сердечной дисфункции [9, 10] при частичной или полной рефрактерности к стандартной терапии СН (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II) [9, 10, 13]. Агрессивность прогрессирования амилоидоза сердца такова, что при отсутствии специфического лечения медиана выживаемости составляет 2–3,5 года для ATTR-амилоидоза и менее 1 года – для AL-амилоидоза [13]. Плохой прогноз обусловлен накоплением амилоида во внеклеточном матриксе миокарда, что приводит к утолщению желудочков, снижению их эластичности и



уменьшению ударного объема (УО); эти изменения не только вызывают рестриктивную дисфункцию сердца с симптомами СН с сохранной фракцией выброса, но и повышают риск развития аритмий (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии) и нарушений проводимости, эмболического инсульта и внезапной смерти. Своевременное назначение болезнь-модифицирующей или таргетной терапии (тафамидис) сопровождается снижением частоты госпитализаций и повышением качества жизни, а также снижением уровня смертности на 13% [14] и улучшением медианы выживаемости пациентов до 5,4 года [15]. Именно поэтому ранняя диагностика и типирование амилоидоза являются критически важной задачей, и диагноз амилоидоза сердца должен быть исключен у всех пожилых пациентов с быстро прогрессирующей СН.

Цель настоящего исследования – изучение современного состояния проблемы неинвазивной диагностики ATTR-КМП, представление новых патогномоничных критериев диагностики на примере клинического наблюдения семейной формы амилоидной транстиретиновой кардиомиопатии.

Клинические проявления и «красные флаги» ATTR-КМП

Важным аспектом ранней диагностики ATTR-КМП является прицельная настороженность специалистов первичного звена и/или кардиологов в определении наиболее распространенных патогномоничных признаков, по которым врач может заподозрить у пациента ATTR-амилоидоз. Прежде всего это несоответствие между увеличением толщины стенки ЛЖ и диспропорционально низким вольтажом QRS на ЭКГ, а также симптомы выраженной СН, которые не соответствуют объективным ЭхоКГ-показателям (с отсутствием дилатации и систолической дисфункции желудочков), «необъяснимая» правожелудочковая недостаточность и «идиопатический» перикардальный выпот при наличии нормальной фракции выброса (ФВ) желудочков. Если же на поздних стадиях заболевания ФВ снижается, то степень ее снижения не соответствует тяжести СН. Основным и наиболее распространенным признаком является необъяснимое утолщение стенки нерасширенного ЛЖ (более 12 мм), клинически проявляющееся СН с сохранной ФВ ЛЖ [1–3, 6]. Стойкое повышение уровней сердечных тропонинов I/Т, диспропорционально низкий вольтаж комплекса QRS по отношению к толщине миокарда и ранние нарушения проводимости также являются признаками, которые могут позволить заподозрить амилоидоз сердца [2, 6]. В международных клинических рекомендациях 2021 г. [2] выделены специфические признаки, или «красные флаги», – клинические и лабораторные параметры, сочетание которых не является типичным для других видов КМП. «Красные флаги» в виде кардиальных (10 признаков) и экстракардиальных симптомов [2, 6, 16, 17] представлены в табл. 1.

Повышение тропонинов I/Т у пациентов с ATTR-КМП обычно наблюдается в меньшей степени, чем при AL-КМП, несмотря на более выраженное увеличение толщины стенки и сократительную и диастолическую дисфункции ЛЖ, тем не менее отмечается значительное (в 10 и более раз) повышение натрийуретических пептидов (BNP, ANP, NT-proBNP) [18]. В современной классификации предложена система для определения стадии ATTR-амилоидоза с учетом показателей N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP >3000 пг/мл) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ <45 мл/мин) [19]. Выделяют 3 стадии ATTR-амилоидоза: при

Таблица 1
Сердечные и внесердечные проявления («красные флаги») ATTR-амилоидоза
Table 1
Cardiac and non-cardiac manifestations ("red flags") of ATTR amyloidosis

Кардиальные признаки ATTR-КМП	Экстракардиальные признаки ATTR-амилоидоза
СН с сохранной ФВ ЛЖ в возрасте ≥65 лет	Разрыв сухожилия бицепса (специфичен для ATTRwt)
Стеноз аортального клапана у лиц старше 65 лет (в том числе низкопоточковый, низкоградиентный)	Симптомный стеноз спинномозгового канала поясничного отдела (характерен для ATTRwt)
Гипотензия, в том числе ортостатическая, или «нормотензия» у пациента с предшествующей артериальной гипертензией	Двусторонний синдром запястного канала (синдром характерен и для ATTRwt, и для ATTRv)
Отягощенный семейный анамнез (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия или идиопатическая полинейропатия у родственников 1-й линии)	Сенсомоторная полинейропатия, прогрессирующая «от дистального типа к проксимальному» (характерна для ATTRv)
Аномальное соотношение вольтаж/масса: ЭКГ (низкий вольтаж) + ЭхоКГ (увеличение толщины стенок ЛЖ ≥12 мм при исключении других причин)	Вегетативная дисфункция, включая желудочно-кишечные расстройства и чувство быстрого насыщения (встречается как при ATTRwt, так и при ATTRv)
Псевдоинфарктный паттерн ЭКГ при отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий	Глухота (характерна для ATTRwt)
Нарушения синоатриальной, атриовентрикулярной и внутрисердечной проводимости, широкий комплекс QRS	Помутнение хрусталика (специфичный симптом ATTRv)
Субэндокардиальное или трансмуральное накопление контраста (и/или увеличение внеклеточного объема) при МРТ	Появление кровоизлияний на коже, макроглоссия, протеинурия и почечная недостаточность (признаки наиболее характерны для AL-амилоидоза, но иногда встречаются и при ATTR)
Сниженная продольная деформация ЛЖ: снижение деформации базальных отделов при сохранной продольной сократимости верхушки (феномен «apical sparing»)	
Непропорционально высокий уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)	

стадии 1 не выявляется ни один из критериев, при стадии 2 может наблюдаться 1 из 2 критериев, при стадии 3 присутствуют оба критерия [19].

Патогномоничные ЭКГ-изменения при ATTR-КМП

При ATTR-КМП выявляемые ЭКГ-изменения отражают утолщение левого желудочка в связи с накоплением в интерстиции низкоэластичного амилоида: низкая амплитуда, псевдоинфарктный паттерн в передних и нижних отведениях, слабая прогрессия зубца R. Классическая триада ЭКГ-изменений при амилоидозе сердца включает: 1) низковольтные QRS-комплексы (общая высота QRS в отведениях от конечностей меньше 0,5 мВ и вольтаж QRS менее 0,8–1 мВ в грудных отведениях); 2) псевдоинфарктный паттерн (патологические зубцы Q, составляющие не менее 1/4 амплитуды R) и/или 3) зубцы QS в двух последовательных отведениях и/или отсутствие прироста зубца R в грудных отведениях (при отсутствии ишемической болезни

сердца и блокады левой ножки пучка Гиса) [3–5]. Низкоамплитудные комплексы на ЭКГ в сочетании с увеличением толщины стенки желудочков являются классическим признаком амилоидоза сердца [1–3, 20]. Однако низкий вольтаж комплексов не является универсальным критерием диагностики сердечного амилоидоза, по литературным данным, распространенность низковольтной ЭКГ значительно варьирует – от 46 до 70% [3]. Низкий вольтаж более характерен для AL-КМП, чем для ATTR-КМП [4, 20]. При подтвержденной ATTR-КМП низкий вольтаж выявляется только у 25% пациентов [5, 20, 21]. Для ATTR-КМП более характерным является псевдоинфарктный паттерн ЭКГ, его выявляют (в основном в передних грудных отведениях) примерно у 60% лиц с TTR-амилоидной КМП. Наличие патологических Q и QS зубцов у пациентов с ATTR-КМП ассоциировано с увеличением толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и является наиболее частым изменением при более толстых стенках сердца [5, 6, 20, 21]. На рис. 1 представлена ЭКГ пациента Л. с верифицированной ATTR-КМП, демонстрирующая признаки низковольтной ЭКГ в отведениях I, II, III, aVL и V4, V5, V6, псевдорубцовый паттерн с глубоким зубцом QS в отведениях V1, V2, отсутствие прироста R в V2–V4 и смещение переходной зоны к отведению V5.

Нарушения атриовентрикулярной проводимости и фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречаются при ATTR-КМП, чем при AL-амилоидозе. В исследованиях F. Carpellì et al. авторы обнаружили, что распространенность ФП при ATTR-КМП в 4–6 раз выше, чем при AL-форме [21]. Особенностью ФП при амилоидозе является невысокая частота желудочкового ответа – чаще наблюдаются варианты бради- или нормосистолической ФП [20, 21]. Тем не менее, несмотря на широкую распространенность перечисленных ЭКГ-изменений при амилоидозе, высокоспецифических и



Рис. 1. ЭКГ пациента Л., TTR-генотип-позитивного, с верифицированной ATTRv-КМП – обнаружение классической триады признаков амилоидоза сердца

Fig. 1. ECG of patient L. genotype positive for TTR with verified ATTRv-CMP – a finding of the classic triad of signs of cardiac amyloidosis

высокочувствительных ЭКГ-критериев, указывающих на амилоидную КМП, не существует.

Эхокардиографические признаки ATTR-КМП

У пациентов с ATTR-КМП продольная сократимость желудочков нарушается задолго до появления систолической дисфункции и глобального снижения ФВ ЛЖ; сократительная дисфункция, определяемая нарушением продольной деформации, предшествует развернутой клинической картине СН. При оценке продольных стрейнов у пациентов с сердечным амилоидозом наблюдают довольно типичные признаки в виде значимого нарушения продольной деформации базальных сегментов в основании ЛЖ на фоне относительно хорошей апикальной продольной сократимости (феномен «apical sparing» или «cherry on top» – «вишенка на торте»). Количественная оценка аномального отношения апикальной деформации к базальной (или апикальной к базальной и средней) деформации желудочков имеет высокую диагностическую точность [22, 23] для дифференциации амилоидоза сердца с заболеваниями другой этиологии. У пациентов с амилоидной КМП при сохранной или слегка сниженной ФВ ЛЖ снижение фракционного укорочения (ФУ) может служить дополнительным маркером, позволяющим заподозрить это заболевание. Снижение ФУ менее 30% является клинически значимым; для оценки ФУ используют парастернальный доступ с позицией по длинной оси ЛЖ (расчет по формуле: $\text{ФУ (\%)} = \frac{\text{КДР} - \text{КСР}}{\text{КДР}} \times 100\%$). Эксперты выделяют несколько характерных морфофункциональных ЭхоКГ-параметров, которые с высокой степенью вероятности ассоциированы с амилоидозом сердца [22, 23]: 1) утолщение стенки ЛЖ и ПЖ; 2) бипредсердная дилатация – индекс объемов $>34 \text{ мл/м}^2$ (рис. 2А); 3) повышенное давление наполнения ЛЖ; 4) выраженное снижение тканевой доплеровской скорости митрального кольца; 5) низкопоточный, низкоградиентный аортальный стеноз; 6) небольшой перикардальный выпот; 7) сохранная ФВ ЛЖ с низкой ФУ; 8) снижение глобальной базальной продольной деформации при сохранной продольной сократимости верхушки. При цветовом кодировании шкалы продольной деформации ЛЖ в круговом секторе наблюдается характерный тип («apical sparing or cherry on top») продольных стрейнов в 17 сегментах ЛЖ по схеме «бычьего глаза» (рис. 2D).

Для оценки давления в ЛП (давление наполнения ЛЖ) эксперты рекомендуют проведение 1) импульсно-волновой доплерографии с измерением трансмитральных Е и А пиков (паттерн нарушенной релаксации может присутствовать на ранних стадиях заболевания, псевдонормальный и/или рестриктивный паттерн проявляется к моменту развития симптомов СН) и 2) тканевой доплерографии митрального кольца (крайне низкие септальная и латеральная кольцевые скорости $\sim 5 \text{ см/сек}$ отражают аномальное расслабление и растяжимость миокарда) [17, 22, 23].

Признаки амилоидоза по данным магнитно-резонансной томографии

Магнитн-резонансная томография (МРТ) сердца с применением парамагнитных контрастных препаратов на основе гадолиния является дополнительным высокочувствительным визуализирующим методом (чувствительность и специфичность приближаются к 85–90%), позволяющим верифицировать наличие амилоида в миокарде [24]. Для амилоидоза характерно диффузное субэндокардиальное накопление контраста с поражением всех стенок ЛЖ, которое может сочетаться с ранним

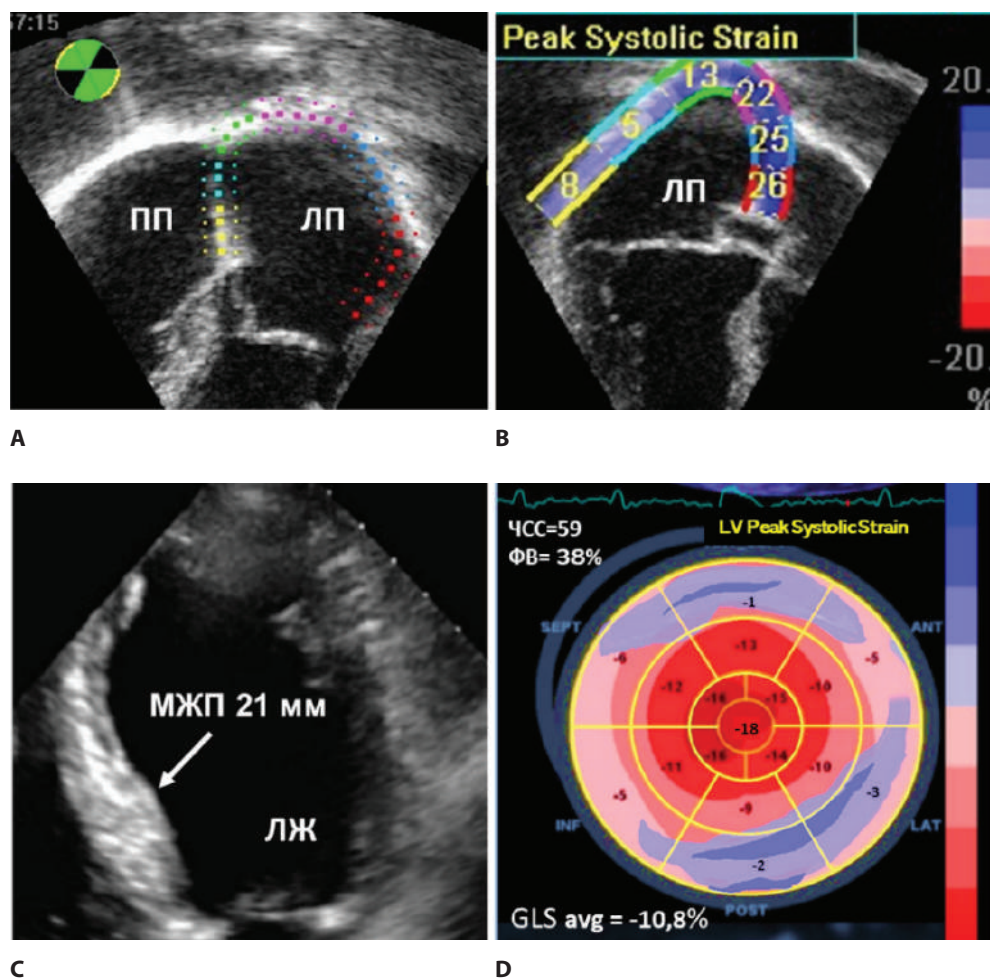


Рис. 2. ЭхоКГ пациента Л., TTR-генотип-позитивного, с верифицированной ATTRv-КМП

Примечания: А) признаки дилатации левого предсердия (ЛП); В) снижение пика систолического стрейна ЛП; С) утолщение межжелудочковой перегородки с феноменом «ярких зернистых включений» и D) схема картирования продольной деформации ЛЖ в круговом секторе: феномен «apical sparing or cherry on top» – в базальных сегментах отмечается снижение GLS до -2% , а в области верхушки продольная сократимость в норме (GLS apic = -18%).

Fig. 2. Echo of patient L. genotype positive for TTR with verified ATTRv-CM

Notes: A) signs of dilatation of the left atrium (LA); B) a decrease in the peak of the systolic LA strain (PALS); C) thickening of the interventricular septum (IVS) with the phenomenon of "bright granular inclusions" and D) LV mapping of longitudinal deformation in the circular sector: the phenomenon "apical sparing or cherry on top" – in the basal segments there is a decrease in GLS to -2% , and in apex region longitudinal contractility is normal (GLS apic = -18%).

потемнением пула крови из-за быстрого вымывания контраста из крови в интерстициальное пространство, которое увеличено за счет отложения амилоида. Примечательно, что нетипичные паттерны отсроченного накопления контрастного

препарата (очаговое, диффузное трансмуральное или пятнистое) не позволяют полностью исключить амилоидоз сердца. Увеличение значений T1 нативной релаксации наблюдается у лиц с амилоидной КМП в доклинической стадии (до появления утолщения миокарда ЛЖ или повышения биомаркеров NT-proBNP и TnI в крови) и является «красным флагом» амилоидоза сердца. Для томографов с напряженностью поля 1,5 Т были определены пороговые значения T1 нативного миокарда (T1 <1036 мс для исключения амилоидоза сердца с отрицательной прогностической ценностью 98%; T1 >1164 мс для подтверждения амилоидоза сердца с положительной прогностической ценностью 98%). Таким образом, обнаружение диффузного субэндокардиального паттерна отсроченного накопления контраста в сочетании с аномальной кинетикой гадолиния, увеличением времени нативной (неконтрастной) T1-релаксации и повышение параметра внеклеточного объема (фракция ECV $\geq 40\%$) являются дополнительными подтверждающими факторами отложения амилоида во внеклеточном матриксе миокарда. Параметрическая МРТ-визуализация с контрастным усилением и T1-картированием является методом выбора для дифференциации амилоидных и неамилоидных заболеваний. Несмотря на то что методика T2-картирования позволяет обнаружить отек (важный элемент AL-КМП) и воспаление, возможности МРТ-метода в точной дифференциации ATTR-КМП и AL-КМП ограничены [24]. Таким образом, все вышеперечисленные признаки МРТ (рис. 3) являются критериями наличия амилоидоза, однако для типирования и подтверждения ATTR- или AL-амилоидоза необходимо проведение дальнейшего диагностического обследования.

Эндомиокардиальная биопсия остается «золотым стандартом» диагностики ATTR-КМП с почти 100%-ной чувствительностью и специфичностью, если биоптаты анализируют из нескольких участков (рекомендовано ≥ 4 образца биопсии) и тестируют на наличие амилоидных отложений путем окрашивания конго красным [1, 2, 4–6]. Идентификация неправильно свернутого белка-предшественника и его верификация должна быть подтверждена иммуногистохимически или с помощью масс-спектрометрического анализа. Биопсии других тканей, например, аспират жира из желудочно-кишечного тракта или брюшной полости, имеют разную чувствительность к ATTR, а в случае амилоидоза дикого типа чувствительность жирового аспирата составляет всего 15% [2]. Альтернативным визуализирующим методом диагностики ATTR-КМП, без необходимости инвазивной биопсии сердца, является ядерная сцинтиграфия с использованием радиоактивных индикаторов, тропных к костной ткани [2, 25].

Сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиоактивными фармпрепаратами

Недавние достижения в области ядерной визуализации с использованием радиоактивных маркеров, активно накапливаемых костной тканью, позволили диагностировать ATTR-КМП без биопсии ткани. Так, сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиоактивными фармакологическими препаратами (РФП) позволяет неинвазивно и с очень высокой специфичностью (99%) и чувствительностью (86%) поставить верный диагноз и избежать инвазивного метода – эндомиокардиальной биопсии [25]. Для сцинтиграфии применяют три РФП, меченных технецием: ^{99m}Tc -пирофосфат (PYP), ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновую кислоту (DPD) и ^{99m}Tc -гидроксиметилendisфосфонат (HMDP). Детальные механизмы накопления

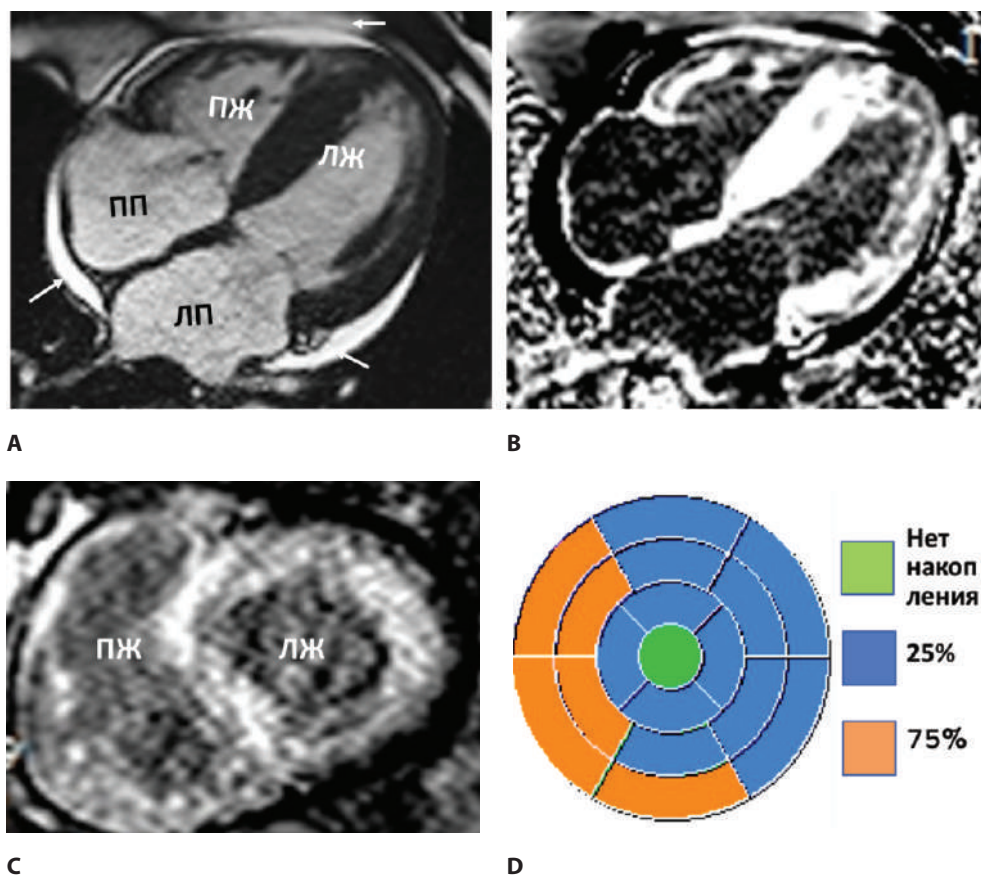


Рис. 3. Результаты МРТ-сканирования TTR-генотип-положительного пациента Л. с верифицированной ATTRv-КМП

Примечания: А) признаки дилатации предсердий и утолщения миокарда ЛЖ и ПЖ в 4-камерной МРТ-проекции, гидроперикард (указан стрелками); В) диффузное накопление контрастного препарата (интрамикардиальное, субэндокардиальное) в отсроченную фазу сканирования в миокарде ЛЖ и ПЖ, позднее накопление гадолиния папиллярными мышцами, стенками предсердий, межпредсердной и межжелудочковой перегородкой (белое свечение); С) позднее диффузное накопление контраста (проекция по короткой оси) в миокарде ЛЖ и ПЖ; D) схематическое изображение глубины отсроченного накопления контрастного препарата (LGE, %) при круговом картировании ЛЖ.

Fig. 3. Results of MRI scanning of patient L. genotype positive for TTR with verified ATTRv-CM

Notes: A) signs of atrial dilatation and LV et RV myocardium thickening in the MRI 4-chamber plane, hydropericardium (indicated by arrows); B) diffuse late gadolinium enhancement (intramycardial, subendocardial) in the delayed phase of scanning in the LV and RV myocardium, late gadolinium enhancement (LGE) images in papillary muscles, atrial walls, interatrial and interventricular septum (white luminescence); C) diffuse LGE image (projection along the short axis) T1 contrast mapping of the LV and RV myocardium; D) schematic representation of the depth LGE (%) circular mapping of the left ventricle.

этих индикаторов в миокарде точно неизвестны, однако некоторые авторы предполагают, что это связано с наличием микрокальцинатов, которые чаще встречаются в сердечной ткани при ATTR-КМП, чем при AL-КМП [25–28]. Для оценки результатов сцинтиграфии сравнивают накопление РФП сердцем и захват РФП реберными

костями, оценивая с помощью полуколичественной степени градации – от 0 степени (отсутствие поглощения РФП) до 3-й степени (сердечное поглощение РФП превышает костное накопление радиометки ребрами). Исследования с использованием ^{99m}Tc -РФП продемонстрировали, что для дифференциации AL-КМП и ATTR-КМП целесообразно применение количественного индекса $>1,5$ – соотношения контрлатерально измеренного поглощения РФП сердцем и грудной клеткой [25–28].

Данные о поглощении миокардом РФП 2-й или 3-й степени при сцинтиграфии и отрицательные результаты тестов на определение аномальных моноклональных антител в сыворотке и моче имеют специфичность и положительную прогностическую ценность 100% для ATTR-КМП [2, 25–28]. Сцинтиграфическое исследование состоит из прицельного планарного исследования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) сердца через 2–3 часа после инъекции РФП [25]. При планарном исследовании в передней проекции оценивается отношение интенсивности накопления в области сердца по отношению к контралатеральной стороне, показатель $\geq 1,5$ является характерным для ATTR-амилоидоза. Томографическое исследование необходимо для подтверждения накопления РФП в миокарде, а не в полостях сердца. Для оценки интенсивности накопления РФП в миокарде применяют шкалу E. Perugini [26]: степень 0 – отсутствие сердечного поглощения;

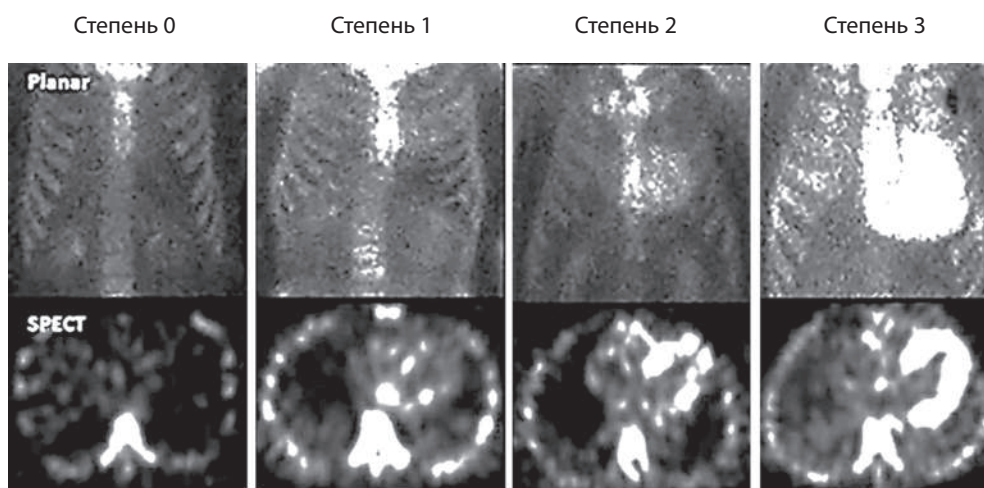


Рис. 4. Варианты различной степени захвата остеотропного РФП миокардом при оценке сцинтиграфии с фосфатными комплексами, меченными ^{99m}Tc

Примечания: степень 0 – отсутствие поглощения миокардом РФП и нормальное поглощение костной тканью; степень 1 – захват миокардом в меньшей степени, чем костной тканью; степень 2 – сердечный захват с интенсивностью, аналогичной костному сигналу; степень 3 – захват миокардом РФП превышает накопление костной тканью.

Fig. 4. Variants of different degrees of capture of osteotropic radioactive markers by the myocardium, evaluation options assessing scintigraphy with Tc^{99m} -PYP scan

Notes: grade 0 – no uptake of radiomarker by myocardium and normal capture by bone tissue; grade 1 – myocardial capture to a lesser extent than by bone tissue; grade 2 – cardiac capture with an intensity similar to the bone signal; grade 3 – capture by the myocardium of the osteotropic radioactive marker exceeds the accumulation of bone tissue.

степень 1 – сердечный захват присутствует, но менее интенсивен, чем костный сигнал; степень 2 – сердечный захват с интенсивностью, аналогичной костному сигналу или большей, чем костный сигнал; степень 3 – преимущественный сердечный захват со значительно ослабленным или отсутствующим костным сигналом [26]. Уровень захвата миокардом РФП 2–3-й степени является характерным для ATTR-амилоидоза (рис. 4).

Таким образом, сердечный ATTR-амилоидоз может быть диагностирован при отсутствии гистологического исследования на фоне типичных критериальных признаков ЭхоКГ и МРТ, когда при сцинтиграфии сердца с остеотропной радиометкой выявляются уровни захвата миокардом РФП 2-й или 3-й степени [28]. Согласно консенсусному экспертному документу (алгоритм неинвазивной диагностики амилоидоза сердца) [2] у пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ или МРТ, имеющих уровень накопления РФП миокардом 2-й или 3-й степени по данным ОЭКТ, диагноз ATTR-амилоидоза можно устанавливать без проведения биопсии [2, 27, 28].

Генетическое тестирование – заключительный этап неинвазивной диагностики ATTR

Для подтверждения сердечного ATTR-амилоидоза важным этапом диагностики является проведение генетического тестирования с секвенированием нуклеотидных последовательностей в гене TTR для оценки наличия мутаций и дифференциальной диагностики ATTRwt и ATTRv, чтобы выявить семейные случаи ранней стадии заболевания [7–9, 11]. Эти две формы заболевания отличаются как по клинической картине, так и по скорости прогрессирования [10]. Среди ключевых различий исследователи выделяют для ATTRwt большую склонность к развитию аритмий, преимущественно кардиальную форму заболевания, а также большую распространенность среди мужчин. ATTRv встречается как у мужчин, так и у женщин, чаще выявляется у представителей неевропеоидных рас и характеризуется более агрессивным течением заболевания [7–9, 11]. Генетическое тестирование целесообразно проводить даже у пожилых пациентов, поскольку у значительного числа из них могут быть мутации TTR, передаваемые по наследству детям [11]. Соотношение между наследственными и дикими формами в значительной степени зависит от региона, частота выявления мутаций в гене ATTR в некоторых регистрах варьирует от 1% до 17% [1–9, 11]. Развитие КМП характерно в меньшей степени для не-Val30Met-мутаций, однако даже при выявлении других типов нельзя исключать вероятность присоединения поражения сердца [11, 29]. При этом не у всех носителей мутаций обнаруживается полный набор клинических проявлений, характерных для данного типа мутации, и наоборот – не всегда тяжелые формы ассоциированы с наследственным типом ATTRv-амилоидоза.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пробанд Л., 70-летний мужчина без гипертензивного анамнеза, обратился за консультацией в РНПЦК с жалобами на чувство нарушения сердечного ритма, отеки голеней и выраженную одышку при ходьбе. Двумя годами ранее у пациента была диагностирована ишемическая болезнь сердца, позже установлен диагноз неоструктивной ГКМП с симптомами СН и сохранной фракцией выброса (ФВ ЛЖ 58%). На

фоне проводимой стандартной терапии СН эффективного уменьшения проявлений СН и отечного синдрома не отмечалось. В периоде 14 месяцев пациент был дважды госпитализирован в стационар, проведена коронароангиография (признаков атеросклеротического стенозирования не выявлено), достигнута незначительная субкомпенсация СН на уровне III функционального класса по NYHA.

Анамнез заболевания

Ранее считал себя практически здоровым, до 65 лет работал в геологоразведке, в настоящее время – неработающий пенсионер. Артериальное давление при регулярных профилактических осмотрах не превышало 120/80 мм рт. ст. Два года назад стал отмечать одышку при незначительной физической нагрузке, 9 месяцев назад появилась одышка при наклоне туловища вперед, появились чувство нарушения сердечного ритма и тяжесть в правой подреберной области, стойкие плотные отеки на нижних конечностях (2/3 голеней).

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение астеническое, площадь поверхности тела – 1,82 м², индекс массы тела 23 кг/м². Кожные покровы бледные. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Сердечно-сосудистая система: пульс = частоте сердечных сокращений (ЧСС) = 62 уд. в мин., ритмичный; артериальное давление 110/70 мм рт. ст. (в положении стоя 98/63 мм рт. ст.). Аускультативно: тоны сердца приглушены, I тон > II на верхушке, систолический шум над верхушкой, дующий протодиастолический шум во II межреберье справа. Дыхание жесткое, хрипов нет. Шум трения плевры справа в нижних отделах. Плотный край печени пальпируется +3 см от края реберной дуги. Отеки ног до середины голеней. Бендопноэ.

ЭКГ-исследования

Несмотря на выраженное утолщение миокарда, данные поверхностной ЭКГ диспропорциональны паттерну гипертрофии ЛЖ – отмечается низкий вольтаж QRS в отведениях от конечностей и в V5–V6, глубокий зубец QS в отведениях V1–V2, отсутствие прироста з. R в V2–V4 отведениях, смещение переходной зоны влево (V5), инверсия T-волны в отведениях I, II, V5–V6, увеличение пространственного угла QRS-T до 171° (норма до 107°). ЭКГ пациента Л. представлена на рис. 1.

Суточное мониторирование ЭКГ

Синусовый ритм с ЧСС от 45 до 109 (средняя ЧСС 60) уд. в мин. Одиночные желудочковые экстрасистолы – 116, одиночные наджелудочковые экстрасистолы – 664. Парные наджелудочковые экстрасистолы – 13. Зарегистрировано 3 пароксизма (22 комплекса) неустойчивой желудочковой мономорфной тахикардии с ЧСС 140–156 уд. в мин.

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи у пациента значимых отклонений не выявлено. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI составила 62 мл/мин/1,73 м. В биохимическом анализе крови определен высокий уровень NT-proBNP – 3108 пг/мл.



ЭхоКГ-исследование

При проведении ЭхоКГ выявлена дилатация обоих предсердий: объем левого предсердия (ОЛП) – 91 мл, индексированный ОЛП (иОЛП) – 47 мл/м², объем правого предсердия (ОПП) – 87 мл, иОПП – 45 мл/м² (рис. 2А) и снижение сократительной функции ЛП (рис. 2В) – пик систолической тканевой деформации ЛП (PALS, peak atrial longitudinal strain) составил 13,5% (норма 53,1±12,0%). Размеры ЛЖ: конечно-диастолический диаметр (КДД) – 49 мм, конечно-систолический диаметр (КСД) – 42 мм, КДО ЛЖ (Simpson) – 82 мл, КСО ЛЖ – 49 мл, ФВ ЛЖ – 40%, индекс массы миокарда ЛЖ – 193 г/м². Обнаружена гипертрофия правого желудочка (ПЖ: толщина 10 мм, TAPSE 16 мм) и ЛЖ с толщиной стенок 13–21 мм (средне-базальный сегмент межжелудочковой перегородки 21 мм, гипертрофия папиллярных мышц), локальный гипокинез базальных отделов МЖП, базальных сегментов боковой и передней стенок ЛЖ. В структуре МЖП выявлен ультразвуковой феномен «дополнительных ярких включений» (рис. 2С). Обнаружена сепарация листков перикарда по задней стенке ЛЖ – 6 мм, по передней стенке ЛЖ – 4 мм, за ПП – 6 мм, выявлены признаки диастолической дисфункции и повышенного давления наполнения ЛЖ: уменьшенные скорости тканевых доплеровских волн s' , e' и a' (<5 см/с), соотношение скоростей E/e' – 14. По данным двумерной спекл-трекинг визуализации обнаружены снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS=–10,8%) и типичный для сердечного амилоидоза тип «бычьего глаза» (схема картирования продольной деформации ЛЖ в круговом секторе) в виде значимого нарушения продольной деформации в основании ЛЖ (базальные и средние сегменты: GLS от –1% до –9%) с хорошо сохранившейся апикальной сократимостью (GLS apical – –18%; феномен «вишенка на торте», рис. 2D). Динамика ЭхоКГ-исследований, доступных для анализа в 2-летнем периоде манифестного заболевания, представлена в табл. 2.

С целью дифференциальной диагностики синдромной ГКМП и болезни накопления пациенту проведено МРТ-исследование сердца с контрастным усилением. Предварительный диагноз: транстиретиновый амилоидоз с преимущественным поражением сердца, стадия 2, ХСН 2Б, ФК NYHA III.

МРТ сердца с контрастным усилением

При проведении МРТ у пациента Л. обнаружена жидкость в полости перикарда: по боковой стенке ЛЖ толщина слоя до 8 мм, по нижней стенке – 6 мм (рис. 3А). При нативном T1-картировании выявлены МР-признаки расширения межклеточного интерстициального объема: увеличение времени T1-релаксации до 1198 мс, значительное расширение внеклеточного пространства (ECV 70–80%). В результате оценки отсроченного накопления гадолиния при постконтрастном T1-картировании обнаружены диффузное (интрамиокардиальное, субэндокардиальное) позднее накопление контраста в миокарде ЛЖ и ПЖ, задержка гадолиния папиллярными мышцами, стенками предсердий, межпредсердной и межжелудочковой перегородкой (рис. 3В, С, D). Полученные результаты МРТ сердца соответствовали критериям амилоидного интерстициального накопления: увеличение времени T1-релаксации ($T1 > 1164$ мс), расширение межклеточного пространства ($ECV > 40\%$), диффузный паттерн отсроченного накопления контраста в миокарде обоих желудочков. Таким образом, у пациента Л. выявлены ЭхоКГ- и МРТ-критерии амилоидоза сердца; количественные визуализирующие критерии [2, 22–28] представлены в табл. 3.

Таблица 2
Динамика результатов визуализирующих методов исследований у пациента Л. в 2-летнем периоде наблюдения
Table 2
Dynamics of the results of imaging studies in patient L. in the 2-year follow-up period

Параметр	ЭхоКГ при дебю-те болезни	ЭхоКГ через год	ЭхоКГ через 2 года	МРТ через 2 года болезни
КДО ЛЖ, мл	92	82	77	156
КСО ЛЖ, мл	50	49	49	65
ФВ ЛЖ, % (Симп-сон)	46	40	36	58
тМЖП, мм	16–17	Баз21/ср22/ап17	Баз19/ср21/ап15	Баз17/ср21/ап13
КДР ЛЖ, мм	48	49	50	47
КСР ЛЖ, мм	40	42	43	40
ФУ ЛЖ, %	17	14	14	14
ОЛП (иОЛП), мл (мл/м ²)	69 (38)	91 (47)	95 (52)	105
ОПП (иОПП), мл (мл/м ²)	50 (27,5)	87 (45)	90 (49)	97
тПСПЖ, мм	7	10	9	4
тЗСЛЖ, мм	12	12	12	12
TAPSE, мм	17	17	16	16
ИММ ЛЖ, г/м ²	172	193	197	149
s' – e' – a', см/с	– (E/A=2,3)	5 – 6 – 5	3 – 4 – 4	–
АоР/МР/ТР	1/2/2	1–2/3/3	2/3/3–4	1–2/3/3
Кинетика	Гипокинез задне-базальный	Гипокинез базаль-ных и средних сегментов	Акинез базально-перегородочных сегментов	Гипокинезия осно-вания сердца
Выпот, сепарация листков перикар-да, мм	3–4	4–5	5–6	6–8
Особенности	ГЛЖ. Диастоличе-ская дисфункция	Диффузная гипоки-незия. Зернистая инфильтрация миокарда МЖП. Утолщение стенок ЛЖ и ПЖ. Бипред-сердная дилатация	Гипертрофия ЛЖ и ПЖ. Биатриальная дилатация. Рестриктивная диастолическая дисфункция. Гидроперикард	Признаки амилои-доза: ↑времени T1 >1164 мс, расшире-ние межклеточного пространства (ECV 70–80%), паттерн диффузного LGE

Примечания: АоР – аортальная регургитация (степень); ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда ЛЖ; КДД – конечно-диастолический диаметр ЛЖ; КСД – конечно-систолический диаметр ЛЖ; КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; тЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ОЛП – объем левого предсердия; ОПП – объем правого предсердия; иОЛП – индексированный объем правого предсердия; иОЛП – индексированный объем левого предсердия; тПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; МР – степень митральной регургитации; ТР – степень трикуспидальной регургитации; ФВ – фракция выброса; TAPSE – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана; s' – e' – a' – доплеровская тканевая скорость кольца митрального клапана; LGE – отсроченное контрастирование гадолинием; ECV – внеклеточный объем.

Таким образом, у пациента Л. выявлены ЭКГ-, ЭхоКГ- и МРТ-критерии сердечного амилоидоза (количественная ЭхоКГ-оценка составила 10 из 10 баллов); довольно поздняя пенетрантность заболевания (70 лет) и специфичность клинических признаков позволили предположить TTR-амилоидоз, и для исключения/подтверждения

Таблица 3
Визуализирующие критерии для комплексной диагностики ATTR-КМП
Table 3
Imaging criteria for the comprehensive diagnosis of ATTR-CM

Эхокардиографические критерии		Наличие критериев у пациента Л.
Необъяснимое утолщение ЛЖ более 12 мм в сочетании: 1) с диастолической дисфункцией ≥ 2 -й степени; 2) с уменьшением скорости тканевых доплеровских волн s', e' и a' (< 5 см/с); 3) со снижением общей продольной деформации ЛЖ (абсолютное пороговое значение GLS $\leq -15\%$)		+ (21 мм) + ($E/e' \geq 14$) + ($s' - e' - a' / 3 - 4 - 4$) + (GLS $\leq -10,8\%$)
Многопараметрическая количественная эхокардиографическая оценка. Критериальная пороговая сумма баллов ≥ 8	Сумма баллов для критерия	Сумма баллов у пациента Л. – $\Sigma 10$
1. Относительная толщина стенки ЛЖ (МЖП + ЗС ЛЖ) / КДД ЛЖ $> 0,6$	3	3
2. Отношение доплер-скорости $E/e' > 11$	1	1
3. TAPSE ≤ 19 мм	2	2
4. Абсолютное значение глобальной продольной деформации ЛЖ $\leq -13\%$	1	1
5. Отношение систолической продольной деформации к основанию $> 2,9$	3	3
Критерии МРТ с контрастным усилением гадолинием (облигатное наличие 1+2)		
1. Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное накопление контраста при LGE		+
2. Аномальная кинетика гадолиния и увеличение T1 времени нативной релаксации ($T1 > 1164$ мс)		+
3. Увеличение внеклеточного объема (ECV $\geq 40\%$, значимый критерий, но не является обязательным)		+

Примечания: КДД – конечно-диастолический диаметр; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; GLS – глобальная продольная деформация; LGE – отсроченное контрастирование гадолинием; ECV – внеклеточный объем.

наследственного кардиального фенотипа ATTRv-амилоидоза проведены каскадный семейный скрининг и генетическое исследование.

Генетическое типирование

В результате таргетного NGS-секвенирования ДНК у пробанда выявлена патогенная мутация TTR в 3-м экзоне – с.С302Т (р.А101V). Методом прямого Sanger-секвенирования вариант TTR р. А101V подтвержден у пробанда и двоих его сыновей 45 и 49 лет. В результате полного диагностического обследования сыновей, носителей аналогичной мутации, признаков полинейропатии или начальной стадии сердечного амилоидоза на момент тестирования не обнаружили. Изолированное выявление мутации у условно здоровых родственников не является основанием для установления диагноза ATTR-амилоидоза и не определяет 100%-ную вероятность развития его в будущем, поскольку, несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, заболевание в целом характеризуется низкой пенетрантностью.

Таким образом, амилоидогенная мутация в гене TTR (р. А101V), обнаруженная у пораженных членов семьи, ассоциирована с поздней пенетрантностью кардиального фенотипа ATTR-амилоидоза. Родственникам пробанда, носителям патогенного

варианта, рекомендовано ежегодное клиническое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ, МРТ по показаниям) с определением уровней сердечных маркеров (тропонин I/T, NT-proBNP) и оценкой ортостатической гипотензии для выявления ранней/субклинической стадии амилоидной КМП и решения вопроса о необходимости старта специфической таргетной терапии (препарат выбора – тафамидис).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ATTR-амилоидоз в настоящее время считается наиболее частой формой выявляемого сердечного амилоидоза, диагностика его улучшается благодаря достижениям в технологиях визуализации и генетического анализа. С разработкой и применением новых высокоспецифичных препаратов для лечения ATTR ранняя диагностика имеет прогностическое и терапевтическое значение, так как ATTR-КМП может стать сегодня потенциально излечимым заболеванием. Современные стратегии лечения, подавляющие синтез аномального белка при ATTRv (препараты патисиран, инотерсен) или стабилизирующие белок TTR (тафамидис, дифлюсинал, AG10), замедляют или останавливают прогрессирование заболевания, улучшают выживаемость пациентов с ATTR-КМП [14–16]. Достижения в неинвазивной диагностике в сочетании с полученными доказательствами эффективности терапии ATTR-КМП «переместили» это заболевание из разряда редко встречающейся и неизлечимой патологии в статус болезни, которую клиницисты должны прицельно рассматривать и диагностировать. Основанием для предположения о возможном амилоидном поражении сердца у пациента Л. в представленном наблюдении явилась выраженная «беспричинная» гипертрофия левого и правого желудочков, подходящая под определение ГКМП, но с быстро прогрессирующей и толерантной к лечению застойной СН. Ни один из отдельно взятых неинвазивных признаков ЭКГ или ЭхоКГ не является критериальным и патогномичным для амилоидоза сердца; однако комплексное сочетание ЭКГ-, ЭхоКГ- и МРТ-признаков, таких как аномальное соотношение вольтаж/масса, выпот в перикарде, признаки аномального расслабления и растяжимости миокарда (тканевая доплерография митрального кольца с низкими септальной и латеральной кольцевыми скоростями <5 см/сек, феномен «5-5-5»), характерный паттерн изменения продольной деформации («вишенка на торте») и диффузный тип позднего накопления гадолиния с расширением внеклеточного объема сердца, позволило с высокой степенью вероятности предположить амилоидное поражение сердца. Для установления диагноза ранее необходимо было доказать наличие отложений амилоида в биоптате и идентифицировать патогенный вариант в гене TTR. Возможность прижизненной диагностики ATTR-КМП без биопсии появилась с внедрением в клиническую практику сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом; метод остеосцинтиграфии является альтернативой, которая в ряде случаев позволяет установить диагноз транстретинового амилоидоза сердца без необходимости морфологического исследования [28]. В нашем случае диагноз у пациента Л. верифицирован генетически; в результате секвенирования TTR гена обнаружена мутация p. Ala101Val. Ранее этот вариант уже был описан у пациентов Великобритании и Российской Федерации, в представленных случаях также наблюдалось изолированное поражение сердца [29].

Важность ранней диагностики для своевременного лечения пациентов с ATTR-КМП резко возросла с появлением таргетных методов терапии, способных радикально изменить судьбу пациентов. Если в недалеком прошлом возможности

терапии амилоидоза сердца ограничивались назначением диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и антикоагулянтов, так как другие препараты (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ) обычно плохо переносятся пациентами, то современные возможности таргетной терапии изменили нигилистический стереотип врачебного сообщества на оптимистический подход к лечению амилоидоза – назначение специфического препарата тафамидиса, селективного стабилизатора TTR, замедляющего амилоидогенез, продемонстрировало максимальную эффективность при раннем старте терапии [14–16].

В согласительном документе рабочей группы ESC (2021) представлен простой и понятный алгоритм диагностики AL- или ATTR-амилоидоза на основании сцинтиграфии и гематологических тестов (определение моноклонального белка с помощью иммунофиссации белков сыворотки и мочи, оценка уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови) [2]:

- сцинтиграфия – степень 0, гематологический тест отрицательный: AL/ATTR-амилоидоз маловероятен, необходимо проведение МРТ сердца и, возможно, биопсии;
- сцинтиграфия – степень 1, гематологический тест отрицательный: требуется гистологическое подтверждение;
- сцинтиграфия – степень 2–3, гематологический тест отрицательный: ATTR-амилоидоз, необходимо типирование гена TTR для определения наследственного или дикого типа;
- сцинтиграфия – степень 0, гематологический тест положительный: возможен AL-амилоидоз, необходимо подтверждение с помощью МРТ, а в случае его положительного результата – гистология;
- сцинтиграфия соответствует степени 1–3, гематологический тест положительный: необходимо гистологическое исследование.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение преимущественно неинвазивной стратегии в алгоритме диагностики ATTR-амилоидоза снижает необходимость в проведении инвазивных и дорогостоящих процедур, тем самым сокращает время от первичного обращения пациента до верификации диагноза. Современные стратегии в медицине позволяют продлить жизнь таким пациентам и улучшить ее качество. Выявление семейных форм ATTRv-КМП на ранней стадии уже в ближайшем будущем позволит оптимизировать тактику лечения у асимптомных членов семьи, носителей наследственных форм амилоидоза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872–91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003
2. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072
3. Witteles R.M., Bokhari S., Damy T. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709–16. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010
4. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
5. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215–9. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825
6. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–22. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263

7. Conceicao I., Damy T., Romero M. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26(1):3–9. doi: 10.1080/13506129.2018.1556156
8. Akinboboye O., Shah K., Warner A.L. DISCOVERY: prevalence of transthyretin (TTR) mutations in a US-centric patient population suspected of having cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2020;27(4):223–30. doi: 10.1080/13506129.2020.1764928
9. Rowczenio D., Quarta C.C., Fontana M. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. *Hum Mutat*. 2019;40(1):90–6. doi: 10.1002/humu.23669
10. Cheng R.K., Vasbinder A., Levy W.C. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(24):e022859. doi: 10.1161/jaha.121.022859
11. Lahuerta Pueyo C., Aibar Arregui M.A., Gracia Gutierrez A. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783–91. doi: 10.1038/s41431-019-0337-1
12. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9. doi: 10.1080/07853890701842988
13. Rosenblum H., Masri A., Narotsky D.L. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250–8. doi: 10.1002/ehfj.1974
14. Kazi D.S., Bellows B.K., Baron S.J. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(15):1214–24. doi: 10.1161/circulationaha.119.045093
15. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689
16. Bonderman D., Pölzl G., Ablasser K. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23–24):742–61. doi: 10.1007/s00508-020-01781-z
17. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):1–11. doi: 10.1161/circheartfailure.119.006075
18. Takashio S., Yamamuro M., Izumiya Y. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2017;5:27–35. doi: 10.1002/ehf2.12203
19. Gillmore J.D., Damy T., Fontana M. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*. 2018;39:2799–806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589
20. Cyrille N.B., Goldsmith J., Alvarez J., Maurer M.S. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089–93. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.026
21. Cappelli F., Vignini E., Martone R. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006619. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006619
22. Cuddy S.A.M., Chetrit M., Jankowski M. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(9):A31–40. doi: 10.1016/j.echo.2022.06.006
23. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004
24. Martinez-Naharro A., Treibel T.A., Abdel-Gadir A. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:466–477.
25. Caobelli F., Braun M., Haaf P. Quantitative 99mTc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(5):1456–63. doi: 10.1007/s12350-019-01893-8
26. Perugini E., Guidalotti P.L., Salvati F. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1076–84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073
27. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584–95. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201465. (in Russian)
28. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. SNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065–2123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1761–1762.
29. Gudkova A.Y., Polyakova A.A., Amelin A. Non-val30met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Literature review and clinical case. *Russ J Cardiol*. 2018;2(154):121–128. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-121-128. (in Russian)