

# Транстиретиновый амилоидоз: современное состояние проблемы

**И.А. Дюдина**

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

*Если болезнь не определена,  
невозможно и лечить ее.*

**Мухаммед Аззахири Ас-Самарканди**

**А**милоидоз — группа наследственных или приобретенных заболеваний, связанных с внеклеточным отложением фибрилл нерастворимых белков, вызывающих тканевые структурные нарушения и органые дисфункции, в том числе сердца (С. Rapezzi et al., 2010).

Первые сообщения об обнаружении в тканях отложений амилоида, напоминавших крахмальные зерна при их окраске йодом, появились еще в середине XIX века (R. Virchow, 1857). Изучение этой патологии продолжается, однако до настоящего времени сведения о ее распространенности весьма скудны ввиду значительного количества недиагностированных случаев заболевания. По немногочисленным данным, всего в мире зафиксировано около 8 млн больных амилоидозом, что составляет 1% в популяции. Чаще заболевание встречается среди лиц мужского пола (Д.Е. Кузьмичев и соавт., 2016).

Морфологическая структура амилоида — гликопротеид, представляющий собой сочетание фибриллярных и глобулярных белков, объединенных полисахаридами. Известно более 30 специфических белков, способных формировать фибриллы амилоида, из которых пять способны приводить к амилоидозу сердца: легкие цепи иммуноглобулинов (AL), тяжелые цепи иммуноглобулинов (AH), транстиретин, сывороточный амилоид А (AA) и аполипопротеин AI (С. Rapezzi, 2010; К. Shah et al., 2016). Среди этих белков в последнее время особое внимание исследователей привлекает изучение транстиретина, а также одноименного амилоидоза, развивающегося при накоплении данного белка.

Подобный интерес можно объяснить тем, что при проведении аутопсии пожилых лиц у 25% из них обнаруживаются отложения амилоида, значительная часть которых транстиретинового происхождения

(S.F. Mohammed et al., 2014; F.L. Ruberg et al., 2012); по другим данным, подобные накопления составляют до 36% случаев аутопсий лиц старше 80 лет (G.G. Cornwell et al., 1983). В настоящее время считается, что наиболее распространенным амилоидозом сердца является именно транстиретиновый, поскольку у 32% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) старше 75 лет был обнаружен транстиретиновый амилоид при аутопсии, однако точных данных о распространенности АТТТ в популяции нет. Среди всех случаев АТТТ в США АТТТwt составил 48%, а 23% — АТТТm, вызванный мутацией Val122I. В то же время за пределами США на долю АТТТwt пришлось всего 5% случаев, а 76% — на АТТТm с мутацией Val30Me (D.L. Brunjes et al., 2016; T. Coelho et al., 2013; M.S. Maurer et al., 2016).

Среди других органов, подверженных накоплению транстиретина, следует отметить печень, селезенку, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, органы внутренней секреции, язык (R.H. Falk, 2011). В то же время для клинициста важен еще один аспект этой проблемы: замечена связь между развитием хронической СН (ХСН) с сохраненной ФВ и наличием транстиретинового амилоидоза (F.L. Ruberg et al., 2012; J.H. Pinney et al., 2013).

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2003), основанной на специфичности основного белка амилоида, нозология кодируется как АТТТ (А — амилоидоз, ТТТ — транстиретин). В классификации последовательно указывается тип амилоидоза, белок-предшественник и клиническая форма болезни (P. Westermark et al., 2005). В настоящее время выделяется два подтипа транстиретинового амилоидоза: наследственный (мутантный, АТТТm) и немутантный «дикий» (АТТТwt), ранее называвшийся сенильным кардиальным амилоидозом. Считается, что оба типа АТТТ способны приводить к развитию рестриктивной кардиомиопатии (D.L. Brunjes et al., 2016). Накапливаясь в органах,

транстиретиновый амилоид вытесняет их здоровые ткани, становясь со временем причиной значительных патологических изменений и гипертрофии, ведущих к нарушению функционирования целых систем организма (С. Rapezzi et al., 2010).

Функция тетрамерного сывороточного белка транстиретина, синтезируемого в печени, состоит в транспортировке тироксина и ретинола. В плазме крови транстиретин циркулирует в концентрации 20–40 мг/дл (L. Obici et al., 2005) и состоит из 127 аминокислотных субъединиц (R.H. Falk, 2011).

**Этиология и патогенез** транстиретинового амилоидоза до конца не изучены. Считается, что ATTRwt возникает у лиц пожилого возраста вследствие развития структурной нестабильности транстиретина, что приводит к образованию неправильно свернутых промежуточных его форм (мономерных субъединиц). В результате происходит их агрегация и отложение в виде амилоида (B. Ng et al., 2005; С.М. Chung et al., 2001). Причиной же ATTRm, носящего наследственный характер, является мутация генов, кодирующих белки, и передается он по аутосомно-доминантному типу, при котором вероятность наследования заболевания у потомка составляет 50% (Л.И. Дворецкий и соавт., 2015). Считается, что мутантные белки нестабильны и преобразуются в фибриллярные структуры. При возникновении мутации гена TTR, ответственного за синтез транстиретина, и нарушении его структуры развивается наследственный семейный амилоидоз (Л.В. Козловская, 1998; А.Э. Макаревич и соавт., 2006; T. Damy et al., 2013).

Ген TTR, кодирующий структуру транстиретина, состоит из 4 экзонов и располагается на длинном плече 18-й хромосомы в позиции 12.1 (18q12.1). В общей сложности описано около 100 мутаций генов, которые связывают с развитием наследственного транстиретинового амилоидоза (K. Shah et al., 2016; T. Damy et al., 2013); около половины из них ассоциируются с поражением сердца при ATTRm (С. Rapezzi et al., 2012). Все мутации являются результатом замены одного нуклеотида в структуре гена транстиретина, кроме мутации Val22 (J. Vuxbaum et al., 2010; M.S. Maurer et al., 2016). В случае последней отмечается делеция всего кодона. К самым частым видам полиморфизма гена транстиретина, которые приводят к развитию амилоидоза, относятся вышеуказанная замена валина на изолейцин в 122-м положении полипептидной цепи транстиретина, а также замена метионина на валин в 30-м положении (R.C. Givens et al., 2013). Следует упомянуть

и о мутации V142I, встречающейся у 3,4% афроамериканцев, а в Европе распространена так называемая португальская мутация – V50M (D.R. Jacobson, 1997; T. Damy et al., 2013). Если мутации в гене TTR не обнаруживаются, то диагноз наследственного транстиретинового амилоидоза исключается и предполагается наличие его «дикого» типа.

Амилоидоз может быть системным или локальным (страдает один орган или система); соответственно, и **клиническая картина** системного амилоидоза довольно разнообразна за счет поражения различных органов и/или систем. Патогномоничных симптомов у транстиретинового амилоидоза не выявлено. Среди клинических форм ATTR выделяют семейную амилоидную кардиопатию, семейную амилоидную полинейропатию и старческий амилоидоз у лиц пожилого возраста – старше 60–70 лет (Д.Е. Кузьмичев и соавт., 2016).

При системном амилоидозе возможно развитие сенсорной и моторной невропатии, начинающейся с поражения нижних конечностей, кардиомиопатии, сопровождающейся нарушениями ритма сердца (в том числе угрожающими жизни), синкопальных состояний, в ряде случаев отмечаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и почек. У части пациентов развивается вегетативная невропатия, симптомами которой выступают диарея и ортостатическая гипотензия (L. Obici et al., 2005). Признаки заболевания у больных присоединяются последовательно по мере прогрессирования патологии, приводящей к возможному развитию картины полиорганной недостаточности.

Амилоид может накапливаться во всех структурах сердца – клапанах, сосудах, миокарде и перикарде, предсердиях, желудочках, проводящей системе, вызывая соответствующую симптоматику (Е.Г. Несукай и соавт., 2016). Так, при отложении амилоида в коронарных сосудах отмечаются симптомы стенокардии. Среди поражений сердечно-сосудистой системы также следует отметить рестриктивную кардиомиопатию, кардиомегалию: накапливаясь в мышце сердца как одном из органов-мишеней, амилоид приводит к утолщению и уплотнению миокарда с выраженной диастолической дисфункцией, уменьшая его податливость и приводя к развитию рестриктивной кардиомиопатии – одной из характерных особенностей амилоидоза (A. Castano et al., 2015). Это явление может быть самостоятельным признаком заболевания либо обнаруживаться при обследовании пациента с некардиальным амилоидозом (R.H. Falk, S.W. Dubrey, 2010).

При дальнейшем течении заболевания развивается СН, которой свойственно быстрое прогрессирование и рефрактерность к терапии (K.B. Shah et al., 2006).

Транстиретиновый амилоидоз отличается прогрессирующим течением, а **прогноз** зависит от степени поражения органов, распространенности патологического процесса, сроков диагностики заболевания и его формы. Согласно данным ряда исследователей средняя продолжительность жизни больных при развитии кардиального транстиретинового амилоидоза составляет 36 мес (C.C. Quarta et al., 2014; R.C. Givens et al., 2013). В то же время в ходе исследования, проводившегося В. Ng и соавт. (2005), пациенты с ATTRwt в среднем имели лучшую выживаемость в сравнении с группой больных AL-амилоидозом (75 против 11 мес).

По данным исследования, проводившегося среди пациентов с амилоидозом сердца в двух университетских центрах Франции (T. Damy et al., 2016), NT-proBNP определен как маркер прогноза для больных с транстиретиновым амилоидозом обоих типов (ATTRm и ATTRwt). В то же время для AL-типа независимыми предикторами смерти дополнительно к NT-proBNP были возраст и сердечный выброс.

С плохим прогнозом также ассоциируется развитие аортального стеноза у лиц пожилого возраста с транстиретиновым амилоидозом сердца «дикого» типа (T.A. Treibel et al., 2016). Распространенность его составила 6% среди пациентов старше 65 лет, подвергшихся протезированию аортального клапана.

При **диагностическом** обследовании пациента с амилоидозом проводят клинический осмотр, рутинные лабораторные тесты, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования, биопсию тканей. Для выявления мутаций используют метод прямой ДНК-диагностики – секвенирование гена. Также в ряде случаев назначается иммуногистохимическое исследование.

При осмотре у больных с системным амилоидозом обращает на себя внимание увеличение внутренних органов и лимфатических узлов, признаки нарушения их функционирования, в том числе классические симптомы ХСН. При аускультации может выслушиваться систолический шум из-за отложения амилоида на клапанах (А.Э. Макаревич и соавт., 2006). Одним из ранних признаков ATTRwt, по мнению M. Nakagawa и соавт. (2016), является развитие карпального туннельного синдрома. В то же время для наследственного типа ATTR в основном характерны признаки развития кардиомиопатии и поражения периферических нервов (C. Rapezzi et al., 2012).

На ЭКГ пациентов с амилоидозом сердца определяется снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, инфарктоподобный тип ЭКГ (в том числе углубление зубца Q, снижение амплитуды зубца R), нарушения ритма и проводимости (F.L. Ruberg et al., 2012; I.S. Syed et al., 2010).

При проведении рентгенографии гипертрофированное сердце часто напоминает «перчатку боксера» (А.Э. Макаревич и соавт., 2006) за счет значительного увеличения предсердий на фоне сохраненных размеров полостей желудочков. На ЭхоКГ выявляются следующие признаки амилоидной кардиомиопатии: дилатация предсердий, значительное увеличение массы миокарда, симметричное утолщение стенок желудочков (при отсутствии артериальной гипертонии), утолщение клапанов, сопровождающееся регургитацией крови, выпот в полости перикарда, а также признаки диастолической дисфункции миокарда, чаще рестриктивного типа – соотношение пиков скоростей трансмитрального кровотока (E/A) >2, повышение конечного диастолического давления, снижение ФВ на поздних сроках заболевания. При сравнении пациентов с ATTR («дикого» и наследственного типов) и AL-типом отмечено, что толщина межжелудочковой перегородки больше при транстиретинозависимом типе (T. Damy et al., 2016).

S. Yamamura и соавт. (2016) отметили связь между наличием «дикого» типа транстиретинового амилоидоза и гипертрофии левого желудочка у больных пожилого возраста. В анализ были включены 133 пациента старше 50 лет с толщиной стенок левого желудочка >12 мм. В ходе дальнейшего исследования авторы пришли к выводу, что нарушение функции предсердий совместно с развитием диастолической дисфункции также свидетельствует о развитии амилоидоза сердца. Оценку функции предсердий и выявление сниженной скорости позднего наполнения исследователи проводили при помощи импульсно-волновой доплерографии. A.M. Rocha и соавт. (2017) отмечают, что продольная деформация левого желудочка, обнаруженная с помощью спекл-трекинг-ЭхоКГ, способствует диагностированию дисфункции левого желудочка на ранних стадиях семейного амилоидоза, вызванного мутацией Val30Met гена транстиретина.

При гистологическом исследовании образцов тканей, окрашенных Конго красным, определяются характерные для структуры амилоида фибриллы, обладающие двойным лучепреломлением в поляризованном зеленом свете (L. Obici et al., 2005).

Дополнительными методами визуализации амилоидоза являются магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой возможно выявление включений амилоида в миокарде, и радиоизотопная диагностика – повышенное накопление изотопа в сердечной мышце (G. Paladini et al., 2001). Так, E. Gonzalez-Lopez и соавт. (2015) рекомендуют с целью диагностики АТТ<sub>R</sub>wt проводить сцинтиграфию с радиофармпрепаратом <sup>99m</sup>Tc, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью к этой патологии. На рисунке 1 показана связь между гистологическим исследованием тканей больных и сцинтиграфией.

Исследователи отмечают зависимость между наличием АТТ<sub>R</sub>wt с развитием у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) ХСН с сохраненной ФВ. В ходе работы у 13% больных с ХСН и сохраненной ФВ обнаружено АТТ<sub>R</sub>wt. В то же время D.L. Brunjes и соавт. (2016) предлагают для подтверждения диагноза АТТ<sub>R</sub>wt к сцинтиграфии с технецием добавлять и исследование моноклональных белков.

Подтверждают эту версию и ученые из Колумбийского университета (США), считающие АТТ<sub>R</sub>wt **значительной и потенциально модифицируемой причиной ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка** (A. Castano et al.,

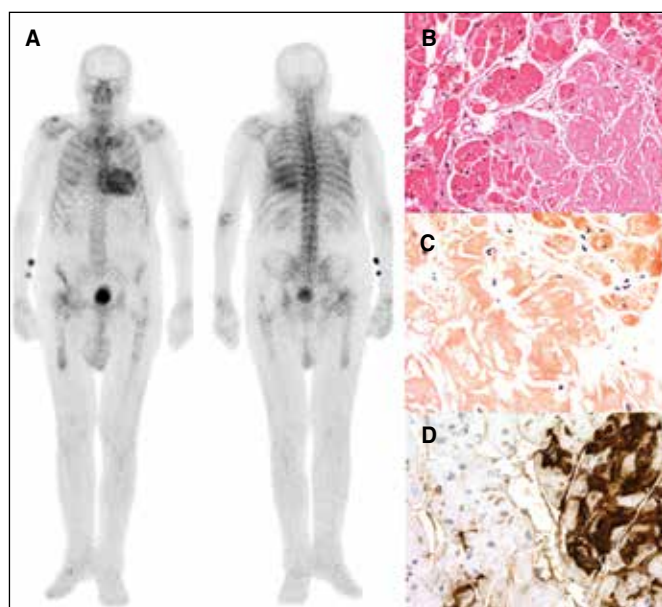
2015). Согласно их данным у 32% пациентов ≥75 лет с диагностированной ХСН были выявлены отложения транстиретинового амилоида при аутопсии (рис. 2А, рис. 2В).

В то же время T. Damy и соавт. (2016) сообщили о наличии у 5% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией транстиретинозависимой семейной амилоидной кардиомиопатии. Авторы считают оправданным проводить скрининг мутантных генов транстиретина у лиц пожилого возраста (особенно африканского происхождения) с увеличением толщины стенок левого желудочка и сопутствующими признаками нейропатии, карпального туннельного синдрома, снижением вольтажа зубцов ЭКГ и поздним накоплением гадолиния при проведении МРТ. Все вышеуказанные признаки независимо ассоциировались в ходе этого национального многоцентрового исследования с семейным транстиретиновым амилоидозом. Диагноз подтверждали при помощи сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc, МРТ либо экстракардиальной/эндомиокардиальной биопсии и генетического исследования.

Лечение пациентов с амилоидозом сердца является довольно сложной задачей. Терапия направлена на снижение уровня сывороточных предшественников мутантных белков, поскольку замечено, что при этом происходит резорбция амилоида и восстановление функции пораженного органа (G. Merlini et al., 2003). Как известно, применяется химиотерапия, введение стволовых клеток, пересадка печени (рис. 2С). Исследуются вещества, обладающие транстиретиностабилизирующими свойствами, например дифлунизал – нестероидный противовоспалительный препарат. Тафамид показал свою эффективность при лечении транстиретинового амилоидоза, блокируя каскад образования амилоидных фибрилл. Продолжается активный поиск специфических средств лечения АТТ<sub>R</sub>, изучаются новые препараты, способные контролировать экспрессию генов (ISIS TTRRx, ALN-TTRSC).

При развитии ХСН лечение состоит в купировании ее симптомов согласно современным рекомендациям. Одним из методов лечения кардиального амилоидоза в настоящее время считается трансплантация сердца (K.B. Shah et al., 2006; M.V. Cruz et al., 2015), после которой, однако, возможно повторное накопление амилоида.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что проблема изучения транстиретинового амилоидоза является актуальной для современной кардиологии ввиду сложности диагностики, ограниченных



**Рис. 1. Гистологическая корреляция позитивного результата сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-DPD: А – позитивный результат сканирования, показывающий бивентрикулярное и выраженное (3-й степени) накопление радиофармпрепарата в передней и задней проекциях; В – гистологическое исследование эндомиокардиальных биоптатов от того же пациента, показывающее отложение амилоида при окрашивании гематоксилин-эозином (×200); С – окрашивание Конго красным (×400); D – иммуногистохимическое исследование, при котором выявлен транстиретин (×400) (E. Gonzalez-Lopez и соавт., 2015)**



# Спіронолактон САНДОЗ®

М'яко натрій виганяє,  
калій вправно зберігає!



## Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

**Склад:** діюча речовина: спіронолактон; 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ С03D А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. **Спосіб застосування та дози.** Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015 зі змінами від 19.07.2016.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.py@sandoz.com, www.sandoz.ua

**SANDOZ** A Novartis  
Division

3-09-СПИ-РЕЦ-0916. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

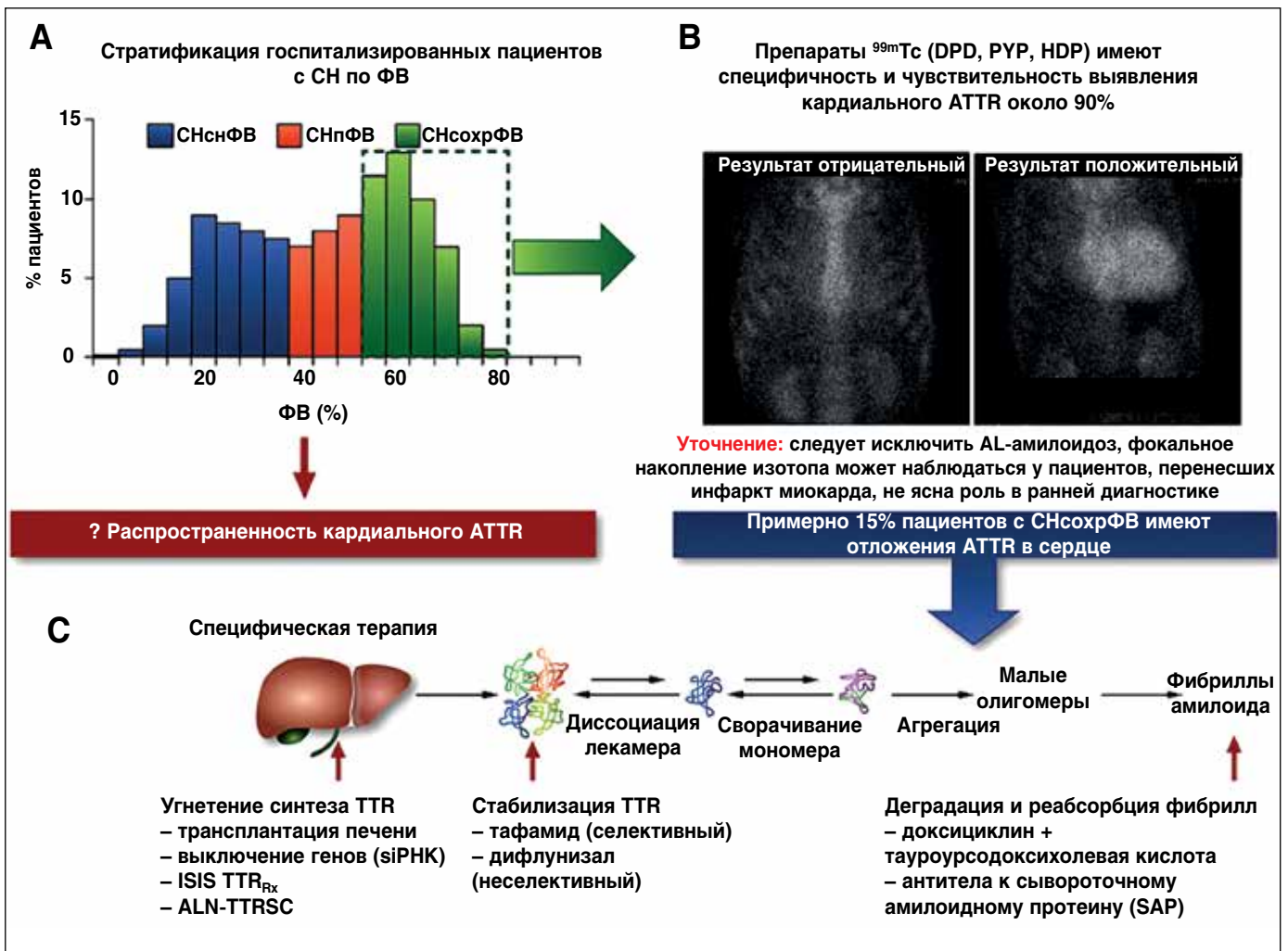


Рис. 2. Парадигма скрининга и лечения выявленного транстриетинового амилоидоза как потенциально модифицируемой причины СН с сохраненной ФВ. Диагноз ATTR у пациентов, госпитализированных с СН с сохраненной ФВ (А), может быть подтвержден скintiграфией с препаратами технеция  $^{99m}$  (В), после чего им может быть назначена специфическая терапия (С) (А. Castano и соавт., 2015)

Примечания:

СНснФВ – СН со сниженной ФВ;

СНпФВ – СН с промежуточными значениями ФВ;

СНсохрФВ – СН с сохраненной ФВ.

возможностей терапии, особенностей течения и тяжести исхода заболевания у пациентов – развития ХСН, внезапной смерти, полиорганной недостаточности. В частности, отложение фибрилл амилоида в миокарде приводит к развитию диастолической дисфункции, а затем к рестриктивной кардиомиопатии с исходом в ХСН. Следует подчеркнуть, что наиболее значительной и в то же время поддающейся модификации причиной ХСН с сохраненной ФВ считается именно транстриетиновый амилоидоз.

В настоящее время продолжается изучение особенностей патогенеза данного заболевания, разрабатываются более точные методы его ранней диагностики и лечения, поиски путей коррекции прогноза и улучшения качества жизни пациентов.

Таким образом, практикующим врачам при выявлении кардиомагнии, сопровождающейся резистентной к лечению ХСН (в том числе с сохраненной ФВ), следует проводить дифференциальную диагностику с транстриетиновым амилоидозом сердца. С этой целью можно рекомендовать применение как рутинных методов (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки), так и более специфичных – МРТ, скintiграфии, гистологического исследования и ДНК-диагностики.

Своевременное выявление транстриетинового амилоидоза и выбор оптимальной тактики его терапии позволяет отдалить неблагоприятные для пациента исходы заболевания. С профилактической целью необходимо активно выявлять носителей мутантных генов – своевременно проводить генетическое тестирование родственников больных. ■