

Министерство здравоохранения РФ  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

*Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии,  
кардиологии и функциональной диагностики с клиникой*

*Кафедра патологической анатомии*

*Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр  
им. В. А. Алмазова» МЗ РФ*

# СИСТЕМНЫЙ ТРАНСТИРЕТИНОВЫЙ АМИЛОИДОЗ



Санкт-Петербург  
Издательство СПбГМУ  
2016

УДК  
ББК  
С

Авторский коллектив:  
*А.Я. Гудкова, М.М. Шавловский, К.В. Соловьев,  
А.Н. Крутиков, А.В. Амелин, Е.Н. Семернин*

Под редакцией  
академика РАН, профессора *Е.В. Шляhto*,  
академика РАН, профессора *А.А. Скоромца*,  
профессора *М.Г. Рыбаковой*

Рецензенты:  
Зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии  
им. акад. М.В. Черноруцкого, д.м.н. профессор *В.И. Трофимов*,  
Д.м.н. профессор кафедры неврологии и нейрохирургии  
с клиникой *В.А. Сорокоумов*

Утверждено ЦМК по терапевтическим дисциплинам ГБОУ ВПО СПбГМУ  
им. И.П. Павлова. Протокол №

С **Системный транстретиновый амилоидоз** / А.Я. Гудкова [и др.]. –  
СПб.: Издательство СПбГМУ, 2015. – с.

ISBN

Благодаря достижениям в области молекулярно-генетических исследований увеличилась осведомленность практических врачей о заболеваниях с преимущественным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем. Системный транстретиновый амилоидоз является одним из таких заболеваний.

В пособии приведены подробный анализ современных методов диагностики и клиническая классификация транстретинового амилоидоза, представлены последние достижения в области изучения генетических и негенетических вариантов заболевания. Проанализированы вопросы врачебной тактики и профилактики осложнений.

Пособие предназначено для студентов старших курсов, интернов, клинических ординаторов.

ISBN

© Издательство СПбГМУ, 2016

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Генетические аспекты транстиретинового амилоидоза .....	6
Val30Met-мутация и регион проживания .....	
Val30Met-транстиретиновый амилоидоз .....	
Поражение нервной системы.....	
Поражение сердечно-сосудистой системы.....	
Не Val30Met-варианты транстиретинового амилоидоза .....	
Редкие формы генетически обусловленного транстиретинового амилоидоза	
Старческий транстиретиновый амилоидоз.....	
Диагноз и дифференциальный диагноз .....	
Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы .....	
Определение мозгового натрийуретического пептида, тропонина I и T в сыворотке крови.....	
Электрокардиография .....	
Эхокардиография.....	
Магнитно-резонансная томография.....	
Сцинтиграфия .....	
Морфологические методы исследования .....	
Молекулярно-генетические методы исследования .....	
Диагностика системных и локальных форм амилоидоза на основе изучения белкового состава амилоида.....	
Современные подходы к терапии системного транстиретинового амилоидоза	
Стабилизация тетрамерной структуры транстиретина .....	
Трансплантация органов .....	
Разработка будущих стратегий терапии транстиретинового амилоидоза	
Заключение.....	
Список литературы.....	

## Список сокращений

АВ-блокады	–	атриовентрикулярные блокады		
АГ	–	артериальная гипертензия		
АД	–	артериальное давление		
ГКМП	–	гипертрофическая кардиомиопатия		
ГЛЖ	–	гипертрофия левого желудочка		
ГПЖ	–	гипертрофия правого желудочка		
ЛП	–	левое предсердие		
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия		
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт		
ИММ	–	индекс массы миокарда		
КВД	–	кардиовертер-дефибриллятор		
КДРЛЖ	–	конечный диастолический размер ЛЖ		
ЛЖ	–	левый желудочек		
МЖП	–	межжелудочковая перегородка		
МРТ	–	магнитно-резонансная томография		
ПЖ	–	правый желудочек		
ПЭКС	–	постоянный электрокардиостимулятор		
РКМП	–	рестриктивная кардиомиопатия		
С-А-блокада	–	синоатриальная блокада		
САП	–	семейная амилоидная полиневропатия		
СДЛА	–	систолическое давление легочной артерии		
ССА	–	системный старческий амилоидоз		
ССС	–	сердечно-сосудистая система		
ТМЖП	–	толщина межжелудочковой перегородки		
ТЗЛЖ	–	толщина задней стенки ЛЖ		
ТТР	–	транстиретин		
ТТР-амилоидоз	–	транстиретиновый амилоидоз		
ТТР-САК	–	транстиретиновая	семейная	амилоидная
		кардиомиопатия		
ТТР-САП	–	транстиретиновая	семейная	амилоидная
		полинейропатия		
ФВ	–	фракция выброса		
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность		
ХВДП	–	хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия		
ХМ ЭКГ	–	холтеровское мониторирование ЭКГ		
ЭКГ	–	электрокардиограмма		

- ЭХО-КГ – эхокардиограмма
- TTR – transtiretin
- TTR-FAC – TTR-familial amyloid cardiomyopathy
- TTR-FAP – TTR-familial amyloidotic polyneuropathy

## Введение

Наиболее распространенной формой наследственного системного амилоидоза является амилоидоз, обусловленный фибрилlogenезом одного из белков плазмы крови и спинномозговой жидкости – преальбумина, или транстретина (ТТР). В настоящее время рекомендуется использовать название «**транс-ти-ретин**», отражающее функции белка **транс**-портировать **ти**-роксин и **ретин**-ол-связывающий белок, чтобы избежать путаницы с другими «преальбуминами» (орозомукоид, альфа-1 антитрипсин и др.). Транстретин является сывороточным белком с тетрамерной структурой (гомотетрамер), который продуцируется преимущественно в печени, а также синтезируется сетчаткой и сосудистой мозговой оболочкой (plexus). Транстретин не только осуществляет транспорт витамина А и гормонов щитовидной железы, но и участвует в их переносе через гематоэнцефалический барьер. Молекулы транстретина «дикого типа», а также мутантные формы этого белка могут при определенных условиях изменять пространственную организацию или, как принято говорить, конформацию, с образованием ненативных аномальных конформеров. Прогрессирование конформационных изменений в молекулах транстретина сопровождается их агрегацией и формированием упорядоченных нитевидных нерастворимых структур – амилоидных фибрилл, которые, накапливаясь в межклеточном пространстве органов и тканей, приводят к развитию системного амилоидоза. Фибриллярные структуры, сформированные транстретином «дикого типа», находят в основном у пациентов пожилого и старческого возраста, что указывает на существование возрастных триггеров амилоидоза.

### ***Отдельные генетические и негенетические варианты транстретинового амилоидоза:***

- семейные амилоидные полиневропатии (САП) и/или семейные амилоидные кардиомиопатии (САК);
- редкие формы (наследственный лептоменингеальный и окулолептоменингеальный амилоидозы);
- системный старческий амилоидоз (ССА).

Наиболее тяжелое поражение нервной и сердечно-сосудистой систем наблюдается при генетически обусловленном транстретиновом (ТТР-) амилоидозе. Механизм повреждения органов и тканей амилоидными депозитами изучен не полностью, но, вероятно, связан с отложением большого количества амилоидных фибрилл и токсичностью олигомеров, образующихся во время фибрилlogenеза.

## **Генетические аспекты транстиретинового амилоидоза**

В 1969 году Andrade, наблюдая пациентов из Португалии, впервые описал клиническое течение транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатии (ТТР-САП) (Andrade et al., 1969). В дальнейшем, благодаря развитию биохимических и молекулярно-генетических подходов, ТТР-САП была выявлена по всему миру.

ТТР-амилоидоз – самая распространенная наследственная форма амилоидоза, вызванная мутациями в соответствующем гене, которые приводят к изменениям структуры и, следовательно, к дестабилизации ТТР-белка. Наибольшее распространение наследственного транстиретинового амилоидоза обнаружено в северной Португалии, где заболеваемость составляет 1 : 538. Напротив, распространенность данной формы амилоидоза в США составляет 1 : 100 000. В среднем среди населения Европы распространенность ТТР-амилоидоза составляет менее 1 : 100 000.

О распространенности транстиретинового амилоидоза в целом чаще всего судят на основании данных о распространенности Val30Met-транстиретинового амилоидоза (замена аминокислоты валина на метионин в 30 положении аминокислотной последовательности ТТР). Так, например, в эндемичных районах на севере Швеции распространенность Val30Met транстиретинового амилоидоза высокая (4%), однако пенетрантность заболевания относительно низкая (11%). В Португалии наряду с высокой распространенностью Val30Met-транстиретинового амилоидоза имеет место высокая пенетрантность заболевания (80%). Пенетрантность заболевания варьирует в различных регионах, в различных семьях и даже у членов одной семьи. Так как пенетрантность неполная, носители гена могут дожить до преклонного возраста без ярко выраженных симптомов заболевания.

Возраст проявления симптомов заболевания зависит от пенетрантности, находится между вторым и девятым десятилетиями жизни и варьирует в разных популяциях. Определение возраста начала заболевания имеет решающее значение для определения времени генетического тестирования. Средняя продолжительность жизни от первых проявлений до смерти в среднем составляет 15 лет, но она может быть различной в зависимости от региона проживания, возраста на момент дебюта заболевания, особенностей клинической картины и генотипа.

*Ген TTR* расположен на 18q хромосоме и состоит из 4 экзонов. TTR-амилоидоз имеет аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Большинство пациентов являются гетерозиготами и поэтому имеют мутантный и немутантный транстретин.

На сегодняшний день зарегистрировано около 120 различных одиночных, двойных мутаций в гене транстретина, большинство из мутаций амилоидогенны, лишь около 10 считаются неамилоидогенными (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика основных клинических проявлений при мутациях в гене транстретина в зависимости от региона выявления (<http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php> с изменениями)**

Изменение в белке 1	Замена кодона в гене 2	Клинические проявления 3	Страна обнаружения 4
Cys10Arg	TGT-CGT	КМП, СТ, ПН	США
Leu12Pro	CTG-CCG	ЛМ	Великобритания
Asp18Glu	GAT-GAA	ПН	Южная Америка, США
Asp18Gly	GAT-GGT	ЛМ	Венгрия
Asp18Asn	GAT-AAT	КМП	США
Val20Ile	GTC-ATC	КМП, КТС	Германия, США
Ser23Asn	AGT-AAT	КМП, ПН, СТ	США
Pro24Ser	CCT-TCT	КМП, КТС, ПН	США
Ala25Ser	GCC-TCC	КМП, КТС, ПН	США
Ala25Thr	GCC-ACC	ЛМ, ПН	Япония
Val28Met	GTG-ATG	ПН, АН	Португалия
Val30Met*	GTG-ATG	ПН, АН, СТ, ЛМ	Португалия, Япония, Швеция, США, Россия
Val30Ala	GTG-GCG	КМП, АН	США
Val30Leu	GTG-CTG	ПН, КМП	Португалия
Val30Gly	GTG-GGG	ЛМ, КМП	США
Val32Ala	GTG-GCG	ПН	Израиль
Phe33Ile	TTC-ATC	ПН, СТ	Израиль
Phe33Leu	TTC-CTC	ПН, КМП	США

Продолжение таблицы 1



1	2	3	4
Phe33Val	TTC-GTC	ПН	Великобритания, Япония, Китай
Phe33Cys	TTC-TGC	КТС, КМП, СТ, почки	США
Arg34Thr	AGA-ACA	ПН, КМП	Италия
Arg34Gly	AGA-GGA	СТ	Великобритания
Lys35Asn	AAG-AAC	ПН, АН, КМП	Франция
Lys35Thr	AAG-ACG	СТ	США
Ala36Pro	GCT-CCT	СТ, КТС	США
Asp38Ala	GAT-GCT	ПН, КМП	Япония
Trp41Leu	TGG-TTG	СТ, ПН	США
Glu42Gly	GAG-GGG	ПН, АН, КМП	Япония, США, Россия
Glu42Asp	GAG-GAT	КМП	Франция
Phe44Ser	TTT-TCT	ПН, АН, КМП	США
Ala45Thr	GCC-ACC	КМП	США
Ala45Asp	GCC-GAC	КМП, ПН	США
Ala45Ser	GCC-TCC	КМП	Швеция
Gly47Arg	GGG-CGG\AGG	ПН, АН	Япония
Gly47Ala	GGG-GCG	КМП, АН	Италия, Франция
Gly47Val	GGG-GTG	КТС, ПН, АН, КМП	Шри-Ланка
Gly47Glu*	GGG-GAG	КМП, ПН, АН	Турция, США, Германия, Россия
Thr49Ala	ACC-GCC	КМП, КТС	Франция, Италия
Thr49Ile	ACC-ATC	ПН, КМП	Япония, Испания
Thr49Pro	ACC-CCC	КМП, ПН	США
Ser50Arg	AGT-AGG	АН, ПН	Япония, Франция, Италия, США
Ser50Ile	AGT-ATT	КМП, АН, ПН	Япония
Glu51Gly	GAG-GGG	КМП	США
Ser52Pro	TCT-CCT	ПН, АН, КМП, почки	Великобритания
Gly53Glu	GGA-GAA	ЛМ, КМП	Баски, Швеция
Glu54Gly	GAG-GGG	ПН, АН, СТ	Великобритания
Glu54Lys	GAG-AAG	ПН, АН, КМП, СТ	Япония
Glu54Leu	GAG-CTG		Великобритания
Leu55Pro	CTG-CCG	КМП, АН, СТ	США, Тайвань
Leu55Arg	CTC-CGG	ЛМ	Германия

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Leu55Gln	CTC-CAG	СТ, ПН	США
Leu55Glu	CTC-GAG	КМП, ПН, АН	Швеция
His56Arg	CAT-CGT	КМП	США
Gly57Arg	GGG-AGG	КМП	Швеция
Leu58His	CTC-CAC	КТС	США
Leu58Arg	CTC-CGC	КТС, АН, СТ	Япония
Tyr59Lys	ACA-AAA	КМП, ПН, АН	Италия, США, Китай
Thr60Ala	ACT-GCT	КМП, КТС	США
Glu61Lys	GAG-AAG	ПН	Япония
Glu61Gly	GAG-GGG	КМП, ПН	США
Phe64Leu	TTT-CTT\TTG	ПН, КТС, КМП	США, Италия
Phe64Ser	TTT-ТСТ	ЛМ, ПН, СТ	Канада, Великобритания
Ile68Leu	ATA-ТТА	КМП	Германия
Tyr69His	TAC-CAC	СТ, ЛМ	Канада, США
Tyr69Ile	TAC-ATC	КТС, АН	Япония
Lys70Asn	AAA-AAC	СТ, КТС, ПН	США
Val71Ala	GTG-GCG	ПН, СТ, КТС	Франция, Испания
Ile73Val	ATA-GTA	ПН, АН	Бангладеш
Ser77Tyr	TCT-TAT	ПН, КТС, почки	США, Франция, Испания
Ser77Phe	TCT-TTT	ПН, АН, КМП	Франция
Tyr78Phe	TAC-TTC	ПН, КТС, кожа	Франция
Ala81Thr	GCA-ACA	КМП	США
Ala81Val	GCA-GTA	КМП	Великобритания
Ile84Ser	ATC-AGC	К, КТС, СТ	США, Венгрия
Ile84Asn	ATC-AAC	КМП, СТ	США
Ile84Thr	ATC-ACC	КМП, ПН	Германия, Великобритания
His88Arg	CAT-CGT	КМП	Швеция
Glu89Gln	GAG-CAG	ПН, КМП	США
Glu89Lys	GAG-AAG	ПН, КМП	Великобритания
His90Asp	CAT-GAT	КМП	Великобритания
His90Asn*	CAT-GAT	КМП	Португалия, Россия
Ala91Ser	GCA-TCA	ПН, кожа	Франция
Glu92Lys	GAG-AAG	кожа	Япония

Окончание таблицы 1

1	2	3	4
Val94Ala	GTA-GCA	КМП, ПН, АН, почки	Германия, США
Ala97Gly	GCC-GGC	кожа, ПН	Япония
Ala97Ser*	GCC-TCC	ПН, кожа	Тайвань, США, Россия
Ile107Val	ATT-GTT	КМП, КТС, ПН	США
Ile107Met	ATT-ATG	ПН, КМП	Германия
Ile107Phe	ATT-TTT	ПН, АН	Великобритания
Ala109Ser	GCC-TCC	ПН, АН	Япония
Leu111Met	CTG-ATG	КМП	Дания
Ser112Ile	AGC-ATC	ПН, КМП	Италия
Tyr114Cys	TAC-TGC	ПН, АН, СТ, ЛМ	Япония, США
Tyr114His	TAC-CAC	КТС, кожа	Япония
Tyr116Ser	TAT-TCT	ПН, КТС, АН	Франция
Ala120Ser	GCT-TCT	КМП	Карибский бассейн (африканцы)
Val122Ile	GTC-ATC	КМП	США
Val122del		КМП, ПН	США, Испания
Val122Ala	GTC-GCC	КМП, СТ, ПН	США
Pro125Ser	CCC-TCC	не амил.	Италия

*Примечание:* АН – автономная невропатия, ПН – периферическая невропатия, КМП – кардиомиопатия, СТ – стекловидное тело глаза, ЛМ – лептоменингеальные поражения, КТС – карпальный туннельный синдром.

\* – Случаи семейной формы транстретинового амилоидоза в Санкт-Петербурге (собственные данные).

Как видно из таблицы 1, распространенность транстретинового амилоидоза значительно выше, чем полагали по Val30Met-мутации.

### **Val30Met-мутация и регион проживания**

Val30Met-мутация чаще обнаруживается в эндемичных регионах и носит семейный характер. Выраженность клинических проявлений зависит от пола, возраста, факторов внешней среды, строения фибрилл.

В эндемичных районах для Val30Met-мутации характерны ранняя манифестация заболевания и классическая клиническая картина транстретинового амилоидоза с преимущественным поражением периферической нервной системы. В Португалии и Японии в эндемических очагах с ТТР-САП описано раннее начало симптомов заболевания (средний возраст пациентов 33 года), в то время как в Швеции средний возраст

начала симптомов заболевания – 56 лет. Однако даже в очагах с ранним началом симптомов в некоторых подгруппах пациентов бывают поздние проявления.

Заболевание проявляется сенсомоторной и далее вегетативной полиневропатией, что в конечном счете вызывает кахексию и смерть через 10-20 лет после начала заболевания. Иногда первым проявлением заболевания бывают вегетативные расстройства. Амилоидоз сердца в этом случае встречается приблизительно у каждого пятого пациента (18%) и в основном проявляется нарушениями ритма, требующими постановки кардиостимулятора, редко приводя к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Однако Val30Met-мутация может встречаться и в не эндемичных регионах. В этом случае болезнь манифестирует позже, приблизительно в возрасте 60 лет и старше, чаще у мужчин, протекает со значительным поражением сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) и развитием застойной ХСН. Сенсорная и моторная полиневропатии верхних и нижних конечностей легкой степени могут следовать друг за другом в течение короткого времени или даже проявляться одновременно, вегетативные расстройства часто выражены умеренно (табл. 2).

Таблица 2

**Демографические детерминанты и распространенность TTR-САП в зависимости от региона проживания**

TTR-мутация	Возраст дебюта, лет	М:Ж	Распространенность	Неврологические проявления	Поражение сердца
<b>ЯПОНИЯ</b>					
Val30Met (эндем.)	30-40	1,0-1,7:1	Высокая	Раннее поражение автономной НС (смерть от кахексии через 10–15 лет)	Часто (нарушения проводимости, возраст-зависимые КМП)
Val30Met (неэндем.)	52-80	От 4:1 до 10:1	Низкая (семейные случаи)	Незначительная сенсорная невропатия	Возраст-зависимое поражение миокарда, ХСН у пожилых
Не-Val30Met	Позже, чем Val30Met	Неизвестно	Неизвестно	Различные	Различные фенокопии КМП

TTR-мутация	Возраст дебюта, лет	М:Ж	Распространенность	Неврологические проявления	Поражение сердца
<b>ПОРТУГАЛИЯ</b>					
Val30Met (эндем.)	30-40	1:1 (у женщин позже)	Высокая (50%)	Различные. Средняя продолжительность жизни 11 лет	Нарушения проводимости, КМП. Нет изолированного повреждения миокарда
Val30Met (неэндем.)	50-60	1:1 (у женщин позже)	Низкая	Мимическая сенсомоторная невропатия	Нет изолированного повреждения миокарда
<b>ШВЕЦИЯ</b>					
Val30Met (эндем.)	50-60	1:1	Различная	Различные, средняя выживаемость 10–13 лет	Нарушения проводимости, фенокопии КМП
Ala45Ser, Phe33Leu, Tyr69His, Gly53Glu, His88Arg	Различный	1:1	Различная	Различные	Медленно прогрессирующая КМП
<b>ДАНИЯ</b>					
Leu111Met	30–40	Неизвестно	Очень высокая	Нет	Всегда изолированное повреждение миокарда

Распространенность TTR-амилоидоза в российской популяции неизвестна. По нашим данным, на долю транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии в структуре синдрома ХСН с сохранной фракцией выброса приходится 1,9% (Goodkova A. et al., 2010).

Санкт-Петербург не является эндемическим регионом по TTR-САП. Val30Met-транстиретиновый амилоидоз носит в основном спорадический характер, возраст манифестации клинических проявлений TTR-САК варьировал от 60 до 66 лет. У всех обследованных нами пациентов имела место ортостатическая гипотония различной степени выраженности; на конечной стадии заболевания – сочетание морфофункциональных классов (ГКМП + РКМП), легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, тромбэмболические осложнения, прогрессирующая застойная сердечная недостаточность. Смерть пациентов наступала через 15-23 лет от начала заболевания.

Таким образом, регион проживания и возраст являются важными факторами, определяющими поражение сердца при Val30Met-транстиретиновом амилоидозе.

### **Val30Met-транстиретиновый амилоидоз**

Клиническая картина ТТР-амилоидоза и степень вовлечения различных систем и органов зависят от конкретной мутации. Вариант Val30Met клинически манифестирует периферической полиневропатией. Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) наблюдаются на более поздних стадиях заболевания. Так как наиболее частой мутацией является замена валина на метионин в положении 30-й полипептидной цепи (Val30Met), все мутации классифицируются как Val30Met и другие менее частые не-Val30Met.

#### ***Поражение нервной системы при Val30Met-транстиретиновом амилоидозе***

Заболевание характеризуется прогрессирующей аксональной сенсорной автономной (вегетативной) и двигательной невропатией. В первую очередь страдают нервы нижних конечностей. Амилоид поражает тонкие немиелинизированные нервные волокна, отвечающие за болевую и температурную чувствительность, в связи с чем первыми симптомами могут быть дискомфорт, жжение, онемение и спонтанные боли невропатического характера. При обследовании выявляется снижение температурной и тактильной чувствительности в стопах. При этом сила мышц и сухожильные рефлексы могут быть не изменены. Типичен синдром аллодинии – возникновение болевых ощущений в ответ:

- на легкое прикосновение ватой или кисточкой (механическая аллодиния);
- на прикосновение холодным предметом (холодовая, температурная аллодиния).

Со временем развивается дизестезия, то есть аномальные болевые ощущения:

- чрезмерная болевая реакция на локальные воздействия (гиперестезия);
- снижение чувствительности на любое раздражение (гипестезия).

Характерно одновременное присутствие снижения (гипоалгезия) и повышения (гипералгезия) восприятия болевых ощущений.

Через несколько месяцев нарушения поверхностной чувствительности распространяются проксимально, а в дистальных отделах нижних конечностей появляются парезы и присоединяются расстройства глубокой вибрационной и суставно-мышечной чувствительности. Развивается шаткость при ходьбе, нарушается равновесие (сенситивная атаксия). Невропатические боли сопровождаются чувством жжения с характерным усилением ночью. С течением времени сенсомоторные нарушения распространяются и на верхние конечности.

Дисфункция автономной нервной системы представлена трофическими расстройствами в виде мышечных атрофий, снижения массы тела. Потеря болевой чувствительности при снижении мышечной силы приводит к безболезненным травмам, подошвенным язвам и остеоартропатиям.

Синдром поражения вегетативной нервной системы включает снижение температуры кожи, ангидроз, импотенцию, нарушения ЖКТ (диарея, запоры, тошнота, рвота), ортостатическую гипотензию и неврогенный мочевого пузыря.

Из-за отложений амилоида в периферической нервной системе могут формироваться локальные повреждения черепно-мозговых нервов, нервных стволов и сплетений. Например, синдром карпального канала – раннее, но неспецифическое проявление ТТР-САП. В редких случаях может поражаться центральная нервная система (ЦНС).

### ***Поражение сердечно-сосудистой системы при Val30Met-транстиретиновом амилоидозе***

Неврологическая симптоматика часто обуславливает раннюю инвалидизацию больных и маскирует проявления со стороны сердечно-сосудистой системы. Вовлечение ССС является наиболее значимым после нервной системы. Степень вовлечения сердца в патологический процесс может варьировать даже у членов одной семьи, что обусловлено различной способностью сердца к накоплению амилоидных масс.

Как при наследственном, так и приобретенном ТТР-амилоидозе амилоид может инфильтрировать некоторые или все сердечные структуры, включая проводящую систему, миокард предсердий и желудочков, клапаны, коронарные артерии. Проводящая система поражается наиболее часто, что приводит к блокаде ножек пучка Гиса, атриовентрикулярным (А-В) и синоатриальным (С-А) блокадам. Приблизительно каждому третьему пациенту по абсолютным показаниям

проводится имплантация электрокардиостимулятора. Генетически обусловленные формы транстиретинового амилоидоза – одна из важных причин «идиопатических» наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе опасных для жизни желудочковых тахикардий. В ряде случаев по жизненным показаниям требуется установка кардиовертера-дефибриллятора. Синкопальные состояния являются наиболее распространенным симптомом среди этой категории больных.

Инфильтрация миокарда приводит к прогрессирующему утолщению стенки левого и правого желудочков и межжелудочковой перегородки (МЖП). Чаще у пациентов диагностируют симметричную концентрическую гипертрофию левого желудочка (ЛЖ). В ряде случаев выявляют асимметричную гипертрофию ЛЖ, гипертрофию МЖП. Поражение ССС при системных формах амилоидоза нередко приводит к развитию фенокопий кардиомиопатий (РКМП, ГКМП). Морфофункциональный класс симметричной ГКМП с пограничной толщиной стенки ЛЖ 12-13 мм может соответствовать дебюту клинических проявлений заболевания. Комбинация морфофункциональных классов (ГКМП + РКМП) является более поздним проявлением болезни. На этой стадии заболевания характерна прогрессирующая дилатация предсердий, нарастание легочной гипертензии, нарушение диастолической функции. Фракция выброса ЛЖ, как правило, сохранена или умеренно снижена. Наиболее часто снижение фракции выброса и прогрессирование ХСН наблюдаются на фоне рецидивирующей тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Появление и прогрессирование симптомов ХСН на фоне ГЛЖ неясного генеза является абсолютным показанием к эндомикардиальной биопсии.

Амилоид может инфильтрировать стенки сосудов малого калибра. Клинически это может проявиться болевой (синдромом микроваскулярной стенокардии) и безболевой ишемией миокарда.

Поражение клапанов (митрального, трикуспидального, в меньшей степени аортального и пульмонального) сопровождается утолщением створок, что способствует развитию различных степеней клапанной регургитации, приводящей к быстро прогрессирующей сердечной недостаточности. Практически у всех пациентов определяют жидкость в полости перикарда, степень которой варьирует от легкой до умеренной. Сердечная недостаточность, наряду с периферической и автономной полиневропатией различной степени выраженности, являются ведущими клиническими симптомами у обследованных пациентов с Val30Met-транстиретиновым амилоидозом. ХСН, часто бивентрикулярная, преиму-



щественно правожелудочковая недостаточность, проявляется периферическими отеками, асцитом, гидротораксом, гидроперикардом и отличается рефрактерностью к проводимой терапии.

Наследственный транстиретиновый амилоидоз является менее злокачественным, чем первичный системный AL-амилоидоз.

Поражение почек при ТТР-САП встречается редко, проявляется альбуминурией, чаще микроальбуминурией и/или умеренной азотемией и анемией.

Приведем данные истории болезни пациентки с системным транстиретиновым амилоидозом, проживавшей в Санкт-Петербурге.

### **Клиническое наблюдение**

*Нервная система.* С 1986 года пациентку (в 50 лет) периодически беспокоило онемение дистальных отделов нижних конечностей, особенно выраженное на внутренней поверхности левой стопы (не чувствует пол и обувь, иногда в тапочках ложится на кровать). Прогрессирование заболевания сопровождалось появлением онемения и снижением чувствительности в левой кисти. Впоследствии аналогичные симптомы появились в правой стопе и правой кисти. Появилась и прогрессировала гипотрофия мышц, особенно в дистальных отделах. По данным электромиографии от марта 2000 года – признаки грубой аксональной полиневропатии, полирадикуломиелоневропатии. В неврологическом статусе полиневропатический синдром с глубоким периферическим тетрапарезом, преимущественно в дистальных отделах.

*Сердечно-сосудистая система.* С 2000 года клинически значимая ортостатическая гипотония (64 года). С 2005 года (69 лет) у пациентки впервые появились приступы полубморочных состояний, в дальнейшем развился эпизод полной потери сознания по типу приступа Морганьи-Эдамса-Стокса – МЭС (транзиторная синоатриальная блокада II типа III степени). Больной был поставлен постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС) в режиме AAIR. Дальнейшее ухудшение состояния связано с рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии и прогрессией бивентрикулярной, преимущественно правожелудочковой ХСН и ортостатической гипотонией, появлением ортостатических обмороков и потерь сознания.

*Объективно.* Состояние средней степени тяжести, одышка при минимальной физической нагрузке и в покое (функциональный класс ХСН III-IV NYHA), частота дыхательных движений – 28 мин. в покое, артериальное давление: лежа 105/60 мм рт. ст., стоя 70/40 мм рт. ст. на 3-й минуте и сопровождалось потемнением в глазах, оглушенностью,

дискомфортом за грудиной. Тоны сердца приглушены, I тон на верхушке ослаблен. Акцент II тона на легочной артерии. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень умеренной плотности, болезненная при пальпации, выступает из-под края реберной дуги на 6-7 см. Отеки стоп, голеней, бедер.

**На ЭКГ** – эффективная работа ПЭКС. ЧСС 80 уд. в 1 минуту. Блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Патологический QS, элевация сегмента ST, ( $\pm$ ) T в отведениях V1-V5 (рис. 1).

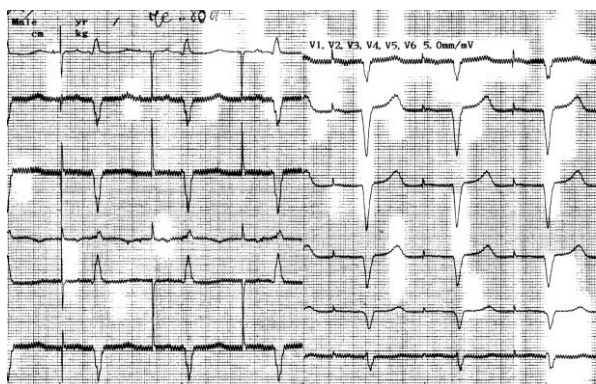


Рис. 1. Электрокардиограмма больной (пояснение в тексте).

При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировались наджелудочковые аритмии, не характерные для здоровых лиц, в том числе пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС от 113 до 120 в 1 минуту, а также полиморфная политопная желудочковая экстрасистолия III-IV градации по LOWN.

**На ЭХОКГ** – выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП – 19 мм, ТЗСЛЖ – 20 мм, КДРЛЖ – 39 мм; ИММ – 220 г/м<sup>2</sup>. Гипертрофия правого желудочка, толщина передней стенки – 0,97 см). Дилатация предсердий. Нарушение диастолической функции ЛЖ и ПЖ.

**Биопсия слизистой щеки:** перивазально и по ходу коллагеновых волокон выявляются массы, дающие положительное окрашивание Конго красным и характерное зеленоватое свечение в поляризованном свете. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к легким цепям иммуноглобулинов каппа и лямбда получен отрицательный результат.

*В нуклеотидной последовательности второго экзона гена транстиретина пациентки обнаружена мутация – гетерозигота Val30Met.*

*Проведенное обследование показало, что причиной поражения периферической нервной системы, проводящей системы сердца, инфилтративной кардиомиопатии, осложненной хронической сердечной недостаточностью явилось наличие мутации в гене транстиретина (гетерозигота Val30Met).*

*Смерть больной в возрасте 73 лет наступила внезапно, вследствие фибрилляции желудочков, на фоне прогрессирующей ХСН и ортостатической гипотонии.*

### **Не-Val30Met-варианты транстиретинового амилоидоза**

К мутациям в гене транстиретина, ассоциированным с преимущественным развитием амилоидной полиневропатии, относятся следующие варианты: C10R, V30L, V30A, F33L, F33I, A36P, E42G, F44S, G47R (G-C), G47A, G47R (G-A), S50I, S50R, S52P, E54G, L58R, L58H, T60A, E61K, F64L, K70N, V71A, S77Y, H90N, A97G, R104H, I107V, Y114C, V122DEL. Некоторые мутации, вызывающие семейные и спорадические формы заболевания, ассоциированы с преимущественным развитием амилоидной кардиомиопатии (например, Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met).

Мутации Leu111Met и Val122Ile, связанные с амилоидной кардиомиопатией, обнаружены в датских и афроамериканских популяциях, соответственно (см. табл. 1). Частота Val122Ile среди европейского населения составляет 0,44%. Частота мутации Val122Ile в афроамериканской популяции варьирует от 3 до 3,9%, для большинства лиц характерно позднее развитие амилоидоза сердца. Около 1,3 млн представителей африканской расы являются гетерозиготными носителями этих мутаций. Неблагоприятным прогностическим фактором в плане развития амилоидоза сердца и ХСН является начало заболевания с синдрома запястного канала. Подобное развитие заболевания, с дебютом заболевания в пожилом возрасте, наиболее часто встречается у представителей африканской расы. Данный вариант заболевания является наиболее сложным в плане диагностики, так как биопсия слизистой щеки, кишечника или почек не является информативной, **необходима биопсия сердца.**

При других не-Val30Met-вариантах транстиретинового амилоидоза заболевание манифестирует в более позднем возрасте (65-75 лет и старше) и даже в эндемических очагах чаще носит не семейный, а спорадический

характер. Поражение сердца и развитие застойной ХСН при этих вариантах встречаются гораздо чаще (около 75%).

### ***Редкие формы генетически обусловленного транстиретинового амилоидоз***

**Лептоменингеальный ТТР-амилоидоз** является относительно редкой формой, которая вызвана несколькими точечными мутациями в гене *ТТР*, а также отмечается в поздних стадиях Val30Met ТТР-САП. Считается, что источник транстиретина при лептоменингеальном амилоидозе не печень, а сосудистая оболочка (plexus). Церебральная амилоидная ангиопатия и глазной амилоидоз – общие клинические проявления этого типа ТТР-амилоидоза. Церебральная амилоидная ангиопатия характеризуется отложением амилоида в меди и адвентиции мелких и средних артерий, артериол и вен головного мозга. Типичные проявления: церебральный геморрагический инфаркт, атрофическая заместительная гидроцефалия, атаксия, судорожный синдром, спастический паралич и деменция.

Окулолептоменингеальный (глазной) амилоидоз характеризуется отложением амилоида в тканях глаза. Сухость склер также является ранним проявлением вегетативной невропатии при окулолептоменингеальном ТТР-амилоидозе, в дальнейшем приводит к помутнению хрусталика, снижению остроты зрения и глаукоме.

### ***Старческий транстиретиновый амилоидоз***

Системный старческий транстиретиновый амилоидоз связан с нарушением пространственной структуры (или конформации) молекулы белка ТТР при отсутствии изменений в гене транстиретина. Следует еще раз отметить, что в фибриллогенезе при данном заболевании может участвовать «нормальный» транстиретин.

Существуют системные (генерализованные) и локальные формы старческого амилоидоза. При системных формах белки-предшественники амилоида циркулируют в крови (сывороточные предшественники). При локальных формах белки-предшественники синтезируют клетки того органа, где формируются отложения.

Необходимо также отметить, что немутантный транстиретиновый амилоидоз присутствует в миокарде по секционным данным у 10% людей в возрасте 70 лет, и по мере старения этот показатель увеличивается.

До недавнего времени амилоидоз сердца диагностировался только по данным результатов патоморфологических исследований, прижизненная диагностика практически отсутствовала. Фенотипический скрининг и внедрение в широкую практику магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии миокарда показали большую распространенность системного старческого транстиретинового амилоидоза.

Системный старческий амилоидоз (ССА) – в первую очередь кардиоваскулярный амилоидоз. Поражение сердца при ССА имеет более доброкачественное течение, чем при наследственном ТТР-амилоидозе и AL-амилоидозе. Кардиомегалия, застойная ХСН и нарушения ритма сердца встречаются у относительно небольшого числа больных. Проводящая система сердца, в отличие от ТТР-амилоидоза и AL-амилоидоза, как правило, не поражается. Наиболее частой причиной летального исхода при ССА является ХСН. При ССА, помимо ткани сердца, амилоидные отложения обнаруживаются в аорте, сосудах легких, легочно-альвеолярных перегородках, в поджелудочной железе. Для ССА характерно также отложение амилоида в *vasa vasorum* сосудов и внеклеточном матриксе головного мозга. Лечение симптоматическое.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Важно отличать диагностический процесс у людей с известным семейным анамнезом амилоидоза, особенно в эндемичных регионах, от людей без семейного анамнеза.

Хотя ТТР-амилоидоз считают преимущественно неврологической патологией, спектр поражения органов и время клинических проявлений существенно варьируют в пределах эндемических и неэндемических регионов, вида мутаций и возраста пациентов. Транстиретиновая амилоидная полиневропатия плохо диагностируется, особенно когда неврологическая симптоматика умеренна или отсутствует. Спектр клинических проявлений варьирует от только неврологических симптомов при семейной форме заболевания в эндемичных регионах до поражения преимущественно ССС в спорадических случаях в неэндемичных регионах. Если есть подозрение или установлен диагноз системной амилоидной транстиретиновой полиневропатии, необходимо активно искать признаки поражения ССС, включая не только сердечную недостаточность, нарушения ритма и проводимости, ортостатическую гипотонию, обмороки, но и начальные признаки ГЛЖ и гипертрофии

правого желудочка (ГПЖ) неясного генеза, а также осуществлять мониторинг показателей ремоделирования миокарда.

При наличии жалоб больного и неврологической симптоматики должно быть выполнено полное исследование функций сенсорной и двигательной систем (прежде всего нижних конечностей).

**Специальное неврологическое исследование** включает:

1. Консультацию специалиста по нервно-мышечной патологии.
2. Биохимический анализ крови на КФК, ЛДГ.
3. Электромиографию с оценкой всех стандартных параметров функций нервов и мышц.
4. Игольчатую биопсию скелетной мышцы.

Системный характер поражения при ТТР-семейной амилоидной полиневропатии является ключом к постановке правильного диагноза.

Данный диагноз необходимо предполагать **в следующих ситуациях:**

1. Семейный анамнез заболевания с ведущим синдромом периферической полиневропатии и дисфункцией автономной нервной системы, особенно при сочетании их с нарушениями ритма и проводимости.
2. Невропатические боли или прогрессирующие полиневропатические нарушения чувствительности неясной этиологии.
3. Синдром карпального канала без видимых причин, особенно двусторонний и требующий хирургической коррекции.
4. Нарушения моторики ЖКТ или дисфункция автономной нервной системы неясной этиологии (эректильная дисфункция, ортостатическая гипотония).
5. Поражение сердца – диспропорциональное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ в отсутствие артериальной гипертензии (АГ) и особенно при прогрессирующей ортостатической гипотонии.

**Дифференциальный диагноз с другими часто встречающимися формами системного амилоидоза (AL, SSA)**

Дифференциальный диагноз ТТР-САП, ССА и AL-амилоидоза требует:

1. Определения содержания легких цепей иммуноглобулинов в крови и моче.
2. Иммуногистохимического окрашивания с целью выявления белка-предшественника амилоида.
3. Проведения иммуноэлектронной микроскопии.
4. Масс-спектрометрического анализа белка.

## 5. Генетического анализа ДНК.

### **Дифференциальный диагноз с другими полиневропатиями**

Когда наследственность не известна, наиболее часто устанавливают диагноз хронической воспалительной демиелинирующей полиневропатии (ХВДП). При ХВДП преобладает дисфункция нервных волокон с медленной скоростью проведения, в цереброспинальной жидкости – высокий уровень содержания белка и фактически нет признаков дисфункции автономной нервной системы. Реже преобладают аксональные повреждения. Вместе с тем у пациентов с ТТР-САП скорость проводимости нерва часто несколько уменьшается, и содержание белка в цереброспинальной жидкости может быть также повышено. Эти обстоятельства увеличивают сходство ХВДП и ТТР-САП. В таких случаях выявление конгофильных депозитов при биопсии нерва позволяет дифференцировать ТТР-САП амилоидоз от ХВДП.

Сахарный диабет тип 2 нередко осложняется диабетической полиневропатией с ранней дисфункцией автономной нервной системы, подобной ТТР-САП. Дифференциальный диагноз не сложен и базируется на результатах исследования эндокринного статуса и нарушений метаболизма.

Хронический алкоголизм и другие хронические интоксикации также могут вызвать периферическую полиневропатию, которая трудно отличима от транстиретиновой амилоидной полиневропатии. При этом сам факт наличия хронических интоксикаций является фактором, усугубляющим течение амилоидной полиневропатии. При этом вариант ремоделирования сердца при ТТР-амилоидозе и хронических интоксикациях алкоголем и его суррогатами имеет существенные различия. Таким образом, можно заключить, что указания в анамнезе на особенности неврологического статуса, возраст манифестации клинических проявлений, семейный анамнез прогрессирующих полиневропатий, эндемичность региона проживания по ТТР-амилоидозу, а также наличие сахарного диабета тип 2, хронических интоксикаций необходимо учитывать при дифференциальной диагностике системных форм амилоидоза и полиневропатий различного генеза.

## **Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы**

### ***Определение мозгового натрийуретического пептида, тропонинов I и T в сыворотке крови***

При всех наиболее часто встречающихся формах системного амилоидоза показано мониторировать плазменные маркеры повреждения миокарда (тропонин) и тяжести сердечной недостаточности (BNP).

В саркомере белковые молекулы тропонина образуют комплекс, состоящий из трёх взаимосвязанных единиц: тропонина Т, тропонина С и тропонина I в соотношении 2:1:1. Тропонины Т и I носят также название сердечных тропонинов. Сердечная изоформа тропонина I до сих пор была обнаружена только в сердечных мышцах, что говорит об её абсолютной кардиоспецифичности. При ишемическом или каком-либо другом повреждении клеток миокарда тропониновый комплекс распадается, и молекулы тропонина попадают в кровь. Уже через 3-4 часа после случившегося, концентрацию тропонинов в крови можно измерить современными лабораторными методами. Повышение уровня тропонина крови наблюдается не только при инфаркте миокарда, но и при кардиомиопатиях различного генеза, в том числе саркомерных и несаркомерных ГКМП.

Мозговой натрийуретический пептид также известен как натрийуретический пептид типа В (BNP), или пептидный гормон. Продуцируется кардиомиоцитами желудочков в ответ на их чрезмерное растяжение. Определение уровня NT-proBNP в плазме крови помогает оценить степень тяжести сердечной недостаточности, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также оценивать эффект проводимой терапии.

Плазменные маркеры повреждения миокарда (тропонины Т, I) и тяжести сердечной недостаточности (BNP) являются высокочувствительными, но неспецифичными тестами для конкретного варианта амилоидоза.

### *Электрокардиография*

Электрокардиография (ЭКГ), ХМ ЭКГ-мониторирование позволяют регистрировать прогрессирующие АВ- и СА-блокады, опасные для жизни желудочковые нарушения сердечного ритма, желудочковые и наджелудочковые нарушения сердечного ритма, эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда. ЭКГ-признаки, наиболее часто регистрируемые при амилоидозе, не являются специфичными для конкретного варианта амилоидоза (ATTR, AL и т.д.) и достаточно часто обнаруживаются клиническими при болезни Андерсена–Фабри и других болезнях накопления гликогена, при изолированном саркоидозе сердца.

*ЭКГ-изменения при поражении сердца амилоидозом:*

- увеличение предсердий;



- гипертрофия ЛЖ и ПЖ;
- жизнеопасные желудочковые нарушения ритма;
- фибрилляция/трепетание предсердий;
- синоатриальные и атриовентрикулярные блокады;
- блокады ножек пучка Гиса;
- ненарастание зубца r , патологический Q;
- признаки субэндокардиальной ишемии;
- низковольтажный тип ЭКГ;

Ни один из отдельно взятых ЭКГ-признаков не является патогномоничным для амилоидоза сердца в целом и в том числе ТТР-САП, однако сочетание с классической клинической картиной заболевания, особенно с полиневропатией неясного генеза и ЭХОКГ-признаками выраженной концентрической гипертрофией миокарда, позволяет заподозрить системные формы амилоидоза. Так, например, проведенные ранее исследования показали, что низкий вольтаж на ЭКГ + МЖП > 1,98 см на ЭХО свидетельствует о поражении сердца амилоидозом (чувствительность 72%, специфичность 91% , в группе высокого риска) (Dubrey Q.J.M., 1998; Rahman JACC, 2004).

### *Эхокардиография*

Ни один из отдельно взятых эхокардиографических признаков амилоидоза сердца не является патогномоничным, однако их сочетание делает диагноз более вероятным.

К *классическим ЭХОКГ-признакам* амилоидоза относят:

- увеличение толщины стенок желудочков сердца при нормальных или уменьшенных размерах полости;
- «блестящий»/гранулярный миокард МЖП;
- утолщение межпредсердной перегородки;
- рестриктивный тип наполнения ЛЖ;
- небольшое количество жидкости в полости перикарда.

**Увеличение толщины стенок желудочков сердца.** Гипертрофия стенок ЛЖ (неистинная гипертрофия, псевдогипертрофия) при амилоидозе не является постоянным признаком. Так, в исследовании G.Y. Lee с соавт. (2014) сердце поражалось только у 60% пациентов, при этом толщина стенок ЛЖ >12 мм отмечалась только в 64% случаев. Непрерывно прогрессирующая инфильтрация миокарда увеличивает

толщину стенок ЛЖ и ПЖ. Среди наиболее часто встречаемых типов амилоидоза (AL, TTR-САП, CCA) толщина стенок при TTR-САП в среднем больше, чем при AL и CCA-формах амилоидоза.

Исследователи отмечают, что при AL-амилоидозе существует прямая зависимость между толщиной стенок ЛЖ и наличием ХСН, а при TTR-САП такого соответствия нет. Показано, что при AL- и TTR-формах амилоидоза предиктором смертности является максимальная толщина МЖП в срединных, а не в базальных сегментах (Kristen A. et al., 2013). Поэтому при проведении эхокардиографии пациентам с подозрением на амилоидоз необходимо измерение толщины стенок ЛЖ не только в базальных, но и в срединных сегментах.

**Размеры полостей.** Для амилоидоза в целом и для TTR-САП в том числе характерны нормальные или немного уменьшенные размеры желудочков.

При всех типах амилоидоза характерным является дилатация предсердий.

**«Блестящий» и «гранулированный» миокард** МЖП, описываемый часто как характерный признак амилоидоза, тем не менее, не является специфичным и может наблюдаться также при других инфильтративных заболеваниях миокарда и болезнях накопления. Кроме того, «гранулярность» изображения МЖП видна только при сканировании сердца на основной частоте УЗ-датчика и, как правило, не выявляется при использовании второй гармоники (Selvanayagam J.V. et al., 2007). Вторая гармоника имеет частоту в 2 раза большую, чем основная частота УЗ-излучения, и эта частота отраженного сигнала используется для построения ультразвукового изображения (например, основная частота излучения 3 МГц, а вторая гармоника – 6 МГц).

### ***Рестриктивный тип наполнения ЛЖ***

При амилоидозе могут наблюдаться все типы диастолической дисфункции. В исследовании A.V. Kristen с соавт. (2014) показано, что при транстретиновом амилоидозе даже на стадии ХСН при толщине МЖП и задней стенки ЛЖ в среднем по группе от 14 до 16 мм, соответственно, снижение ФВ ЛЖ <40% встречается только у 8% пациентов, низковольтажная ЭКГ – у 6%, а соотношение E/A трансмитрального тока было в среднем 1,45, E/e' – 11,1 (соотношение скоростей раннего наполнения ЛЖ при регистрации трансмитрального кровотока и пика e'- движения митрального кольца в раннюю диастолу при тканевой доплерографии). То есть, рестриктивный тип наполнения

ЛЖ не был доминирующим у этих пациентов. J. Dzung с соавт. (2012) выявили, что у пациентов с ТТР-САП при толщине стенок ЛЖ  $17 \pm 2$  мм и ФВ ЛЖ в диапазоне от 30% до 45% только у трети пациентов был диагностирован рестриктивный тип наполнения ЛЖ, у остальных – псевдонормальный или замедленное расслабление.

В исследовании A.L. Klein с соавт. (1989) пациентов с амилоидозом и поражением сердца разделили на подгруппы с толщиной стенок ЛЖ 12-15 мм и более 15 мм. Авторами было обнаружено, что рестриктивный тип наполнения ЛЖ отмечался только в подгруппе пациентов с толщиной стенок больше 15 мм. При толщине стенок 12-15 мм наблюдали паттерн нарушения расслабления ЛЖ и нормальные величины соотношения E/A – скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ при регистрации трансмитрального потока (E/A= 0,6-1,8).

В исследовании TRACS (The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study, 2012) показано, что рестриктивный тип наполнения ЛЖ отмечается только у 38% пациентов, но по мере прогрессирования заболевания частота возрастает до 50% при мутантном типе и до 100% при «диком» типе транстиретинового амилоидоза.

Таким образом, рестриктивный тип наполнения ЛЖ наблюдается преимущественно в более поздних стадиях заболевания.

Тканевая доплерография (strain и strain-rate) может выявить более ранние нарушения диастолической функции ЛЖ и ПЖ, обусловленные отложением амилоида в миокарде. Определяемая при тканевой доплерографии функция ЛЖ по длинной оси может быть снижена уже в начальных стадиях, хотя радиальная и циркулярная систолические функции при этом еще не нарушены (Selvanayagam J.V. et al., 2007; Perugini E. et al., 2005). Снижение же скорости систолического движения стенок ЛЖ отмечается, как правило, у пациентов с развившейся клиникой ХСН (Sun J.P. et al., 2009).

Некоторые исследователи считают, что показатели 2D-strain (speckle tracking) более чувствительны, чем показатели тканевой доплерографии для суждения о прогрессии отложений амилоида в миокарде. Так, по данным R.H. Falk (2012), у пациентов с ССА на протяжении года наблюдения значимо не менялись толщина стенок ЛЖ, ФВ, доплеровские показатели, в том числе и по тканевой доплерографии, но ухудшались показатели 2D-strain ЛЖ.

При сравнении течения двух типов транстиретинового амилоидоза (наследственного и старческого) показано, что наследственный тип быстрее прогрессирует, при нем больше летальность, при примерно

одинаковых исходных показателях ФВ, толщины стенок ЛЖ, размерах левого предсердия, величине E/e' (соотношение скоростей раннего наполнения ЛЖ при регистрации трансмитрального кровотока и пика e'-движения митрального кольца в раннюю диастолу при тканевой доплерографии), частоте рестриктивного типа наполнения ЛЖ. В обеих группах пациентов с транстиретиновым амилоидозом не был расширен ЛЖ, и по мере прогрессирования ХСН он не увеличивался в размерах, но увеличивался конечно-систолический объем и, соответственно, снижалась ФВ (TRACS – The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study, 2012).

Вовлечение клапанов приводит к формированию узлового или диффузного утолщения створок, что в свою очередь приводит к той или иной степени (как правило, небольшой) клапанной регургитации.

Таблица 3

**Эхокардиографические признаки  
при разных стадиях амилоидоза сердца  
(по Liu D. et al., 2011 с модификацией)**

Признак	Субклиническая стадия	Типичные проявления	Поздняя стадия
Размеры ЛЖ	N/↓	N/↓	N/↓
Толщина МЖП	N	↑	↑↑
Фракция выброса ЛЖ	N	N/↓	↓/↓↓
Тип наполнения ЛЖ	Нарушение расслабления	Нарушения расслабления/ псевдонормальный / рестриктивный	Рестриктивный
Размеры предсердий	N /↑	↑/↑↑	↑↑
Утолщение клапанов	-	+	+
Клапанная регургитация	0/+	+	+
Утолщение МПП	0/+	+	+
Перикардальный выпот	0/+	+	+
Тканевая доплерография			
Систолическая скорость			
- апикальные сегменты	N	N	N
- срединные сегменты	N	N	↓↓
- базальные сегменты	N	↓	↓↓
Strain rate, продольная деформация			
- апикальные сегменты	N	N	↓

- срединные сегменты	↓	↓↓	↓↓
- базальные сегменты	↓	↓↓	↓↓
2D-strain			
Продольная деформация:			
- апикальные сегменты	N	N	↓
- срединные сегменты	↓	↓↓	↓↓
- базальные сегменты	↓	↓↓	↓↓
Глобальная деформация	↓	↓↓	↓↓
Радиальная/циркулярная деформация	N	↓	↓↓

Обозначения: N – нормальные значения; ↓ – незначительно снижена; ↓↓ – значительно снижена

Утолщение межпредсердной перегородки (МПП) более достоверно диагностируется при МРТ, чем при ЭХОКГ.

Вплоть до конечной стадии болезни при амилоидозе значимо не снижается общая сократимость ЛЖ. В большинстве исследований ФВ ЛЖ составляла 45-60%. В поздних стадиях заболевания она снижается до 20-30%.

Для диагностики вовлечения сердца при AL-амилоидозе на 10-м Международном конгрессе по амилоидозу (Gertz et al., 2005) была предложена следующая комбинация ЭХО-признаков: толщина МЖП > 1,2 см (в отсутствии других причин гипертрофии ЛЖ) + два из следующих признаков:

- гомогенное утолщение митрального и трикуспидального клапанов;
- утолщение МПП;
- «блестящий» и «гранулированный» миокард.

Позднее данное предложение было распространено и на другие формы амилоидоза, в том числе и на TTR-амилоидоз (Rapezzi C. et al., 2009).

Но, несмотря на высокую специфичность (90%), чувствительность данной комбинации составляет лишь 57%.

### ***Магнитно-резонансная томография***

В настоящее время МРТ считается «золотым стандартом» для оценки структурных изменений сердца, так как обладает лучшей разрешающей способностью, чем другие методы визуализации структур сердца. МРТ

имеет много преимуществ перед ЭХОКГ – позволяет получить четкие изображения сердца у пациентов с низким качеством ультразвукового изображения, при невозможности визуализировать некоторые сегменты стенки ЛЖ, сведена к минимуму вероятность завышения толщины стенок ЛЖ из-за измерения в наклонном срезе, т.е. точность измерений выше. МРТ также позволяет точнее оценить кинетику и толщину апикальных и переднебоковых сегментов ЛЖ, точнее определяет размеры и объем предсердий и ПЖ. Однако для оценки скоростей потоков и диастолической функции ЛЖ преимущество пока остается за ЭХОКГ.

Структурные изменения сердца, выявляемые при МРТ: гипертрофия, атриомегалия, утолщение межпредсердной перегородки, увеличение толщины задней стенки правого предсердия > 6 мм и др. (см. описание в разделе «Эхокардиография»).

Несомненным преимуществом МРТ является возможность выявления дефектов перфузии миокарда, отека и внеклеточной жидкости, интерстициального фиброза и внеклеточных депозитов в миокарде. Для этого требуется контрастирование миокарда парамагнетиком гадолинием. Гадолиний не проходит в клетку, аккумулируется во внеклеточном пространстве, которое увеличивается при фиброзе, отеке, болезнях накопления.

После введения гадолиния оценивают три фазы:

- 1). Первое прохождение препарата – оценка перфузии.
- 2). Раннее усиление (early gadolinium enhancement – EGE; 1-3 минуты после введения Gd) – выявление микроваскулярной обструкции.
- 3). Отсроченное усиление (late gadolinium enhancement – LGE; 5-20 минут после введения Gd) – выявление фиброза и амилоида. LGE выявляется у 50% пациентов с гипертрофией, обусловленной артериальной гипертензией, у 62% с аортальным стенозом, у 80% пациентов с ГКМП, у 50% с болезнью Фабри. При амилоидозе LGE отмечается у 80-97% пациентов.

При кардиальном амилоидозе наблюдается несколько паттернов LGE при МРТ, что может соответствовать 3 этапам прогрессирования заболевания (Fontana M. et al., 2015):

- 1). В начальных стадиях не наблюдается LGE, но увеличены T1 и внеклеточный объем миокарда.
- 2). Дальнейшее увеличение T1 и внеклеточного объема + появление субэндокардиального LGE, диффузно или локально.
- 3). Еще большее увеличение T1 и внеклеточного объема + расширение зон LGE до трансмурального распространения.

Пока не совсем ясно, в какой степени МРТ может дифференцировать разные типы амилоидоза. В режиме T2\* при МРТ можно оценить накапливается ли в миокарде железо и таким образом дифференцировать амилоидоз и гемохроматоз.

### ***Сцинтиграфия***

Чувствительность метода 95%, специфичность 97%.

Депозиты амилоида в миокарде могут быть визуализированы с помощью нескольких радиоактивных меток при сцинтиграфии:

- Меченый  $I^{123}$  сывороточный амилоидный протеин (SAP) связывается с амилоидными депозитами независимо от их белкового состава. SAP-сцинтиграфия позволяет полуколичественно оценить наличие и распределение отложений амилоида не только в миокарде, но и в других органах и тканях, однако это исследование малодоступно.
- Сцинтиграфия с  $I^{123}$ -метайодбензилгуанидином (МИБГ) позволяет судить о нарушении симпатической иннервации в миокарде, наблюдаемой при амилоидозе.
- Несколько проведенных исследований показали, что сцинтиграфия с  $Tc^{99m}$ -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксилевой кислотой ( $Tc^{99m}$ -DPD) позволяет не только с высокой чувствительностью визуализировать амилоидные депозиты в миокарде, но и дифференцировать AL- и TTR-САП.

### ***Морфологические методы исследования***

Чтобы подтвердить амилоидоз, важно определить отложение амилоидных депозитов в органах и тканях. Для биопсии используют подкожный жировой слой брюшной стенки, почку, сердце, кожу, слизистую желудка, прямой кишки, щеки, кожно-мышечный лоскут, нервную ткань, околосухожильные ткани (при синдроме карпального канала), слюнные железы. У пациентов с типичными клиническими проявлениями TTR-САП отрицательные результаты биопсии не исключают наличие заболевания. Учитывая неравномерное распределение амилоидных депозитов, данные биопсии нерва могут привести к ложноотрицательным результатам.

Иммуногистохимическое исследование амилоидных депозитов с помощью анти-ТТР антител может идентифицировать ТТР-амилоидоз, но не может отличить ССА от наследственных форм, показано генетическое исследование.

### ***Молекулярно-генетические методы исследования***

Поиск мутаций и полиморфизмов в гене ТТР осуществляют с помощью анализа конформационного полиморфизма одностранных фрагментов ДНК (SSCP-анализа). При положительном SSCP-тесте проводят ДНК-диагностику. Наличие мутаций в гене транстретина исключают генетическим анализом с использованием специфических пар праймеров к каждому из 4 экзонов этого гена.

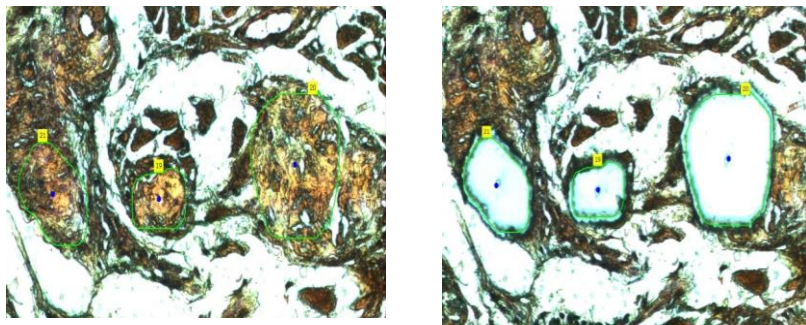
Также используют:

- прямое секвенирование гена по Сэнгеру;
- различные чиповые технологии «microarray»;
- секвенирование нового поколения.

### ***Диагностика системных и локальных форм амилоидоза на основе изучения белкового состава амилоида***

В настоящее время у человека известно более 30 амилодогенных белков и после постановки диагноза «амилоидоз» возникает вопрос: какой из известных амилодогенных белков-предшественников является причиной заболевания в данном конкретном случае? Поэтому наиболее актуальной задачей в современной диагностике амилоидозов является разработка способов выяснения белкового состава амилоида. В случае, когда амилоидные включения хорошо выявляются окрашиванием Конго красным, их можно «вырезать» при помощи бесконтактной лазерной микродиссекции непосредственно из препарата и «накапливать» для дальнейшего анализа (рис. 2).





**Рис. 2.** Лазерная микродиссекция и масс-спектрография для определения белка предшественника амилоида (собственное клиническое наблюдение)

Для детекции областей, содержащих амилоид, используется поляризационный фильтр, микродиссекцию проводят в «ярком поле» (без использования фильтра). Микродиссекцию осуществляют в крышку 0,5 мл пластиковой пробирки типа «Eppendorf», содержащую 50 мкл буферного раствора: 10 mM Tris/1 mM ЭДТА/ 0,002% Zwittergent 3-16 (Calbiochem, USA). Общая площадь вырезанных фрагментов, содержащих амилоид, должна составлять не меньше 2 миллионов мкм<sup>2</sup>. Далее проводят трипсинолиз белков в геле. Препараты протеолизованного трипсином белка анализируют на масс-спектрографе методом MALDI MS/MS. Полученные после трипсинолиза пептидные фингерпринты белков анализируют *on line* с помощью программы MASCOT (<http://www.matrixscience.com>). В результате по идентифицированным триптическим фрагментам с высокой степенью достоверности идентифицируют амилоидогенный белок.

### **Современные подходы к терапии системного транстретинового амилоидоза**

Современные подходы к терапии системного транстретинового амилоидоза включают:

- Симптоматическое лечение транстретиновой семейной амилоидной полиневропатии и кардиомиопатии.
- Трансплантацию органов.

Симптоматическое лечение транстретиновой семейной амилоидной полиневропатии и кардиомиопатии представлено в таблице 4.

**Особенности симптоматической терапии  
при транстриетиновой полиневропатии и кардиомиопатии**

Ведущий синдром	Лечение
Нарушения ритма (желудочковые нарушения сердечного ритма IV-V гр. по Lown, трепетание/фибрилляция предсердий) и проводимости (прогрессирующие внутрижелудочковые, А-В и С-А блокады)	ПЭКС, КВД, антиаритмики (бета-адреноблокаторы, кордарон и др.)
Хроническая сердечная недостаточность	Диуретики, иАПФ, антагонисты рецепторов АТ II
Ортостатическая гипотензия	<b>Дроксидопа</b> (droxidopa), препарат Нортера (получил одобрение <i>Food and Drug Administration, FDA, USFDA</i> )
Диарея	<b>Лоперамид</b> Симптоматическое лечение острой и хронической диареи различного генеза
Невропатические боли	<b>Прегабалин</b> (pregabalin), эффективность прегабалина отмечена у больных с диабетической полиневропатией, постгерпетической невралгией.

Окончание таблицы 4

Ведущий синдром	Лечение
	Анксиолитический эффект при его применении развивается быстро, подобно эффекту бензодиазепинов. <b>Дулоксетин</b> (duloxetine) обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома при болевом синдроме невропатической этиологии.
Синдром карпального канала	Хирургическое лечение
Гипогликемия	Глюкоза

Хроническая почечная недостаточность	Гемодиализ
Анемия	Эритропоэтин, препараты железа
Гипотиреоз	Гормонозаместительная терапия

### *Трансплантация органов*

До недавнего времени лечение амилоидоза было направлено почти исключительно на ограничение поставки амилоидных белков. Поскольку печень является источником более чем 98% транстретина, ортотопическая трансплантация печени является единственным патогенетическим методом лечения пациентов с ТТР-САП. В большинстве стран трансплантация печени осуществляется от умерших доноров. Для проведения ортотопической трансплантации печени у больных ТТР-САП создан международный регистр Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). FAPWTR контролирует истории болезни пациентов с ТТР-САП, которым произведена пересадка печени. С 31 декабря 2011 года проведено в общей сложности более чем 2000 пересадок печени, зарегистрированных в FAPWTR, включая 37 пересадок печени и сердца. В настоящее время трансплантацию печени выполняют 73 центра в 19 странах.

Долгосрочное наблюдение пациентов после трансплантации показывает гистологическую регрессию амилоидных отложений, 5-летняя выживаемость пациентов – более 77%, 10-летняя выживаемость при Val30Met – 74%, в то время как у пациентов не-Val30Met ТТР-САП – 44%. Многие пациенты после пересадки печени могут жить относительно нормальной жизнью, хотя нарушения, возникшие до пересадки, не восстанавливаются. Несмотря на определенный успех применения трансплантации печени для лечения транстретинового амилоидоза, эта терапевтическая стратегия имеет ряд ограничений. Весьма ограничено число доноров, хирургическое вмешательство требуется и донору и реципиенту, и зачастую оно невозможно в силу возраста или поздней стадии развития заболевания. После операции требуется длительная иммуносупрессорная терапия, а кроме того, не прекращается отложение амилоида в глазах и центральной нервной системе, поскольку амилоидогенный вариант транстретина продолжает синтезироваться в клетках сетчатки и в хорoidalном сплетении.

Накапливаются данные о том, что после успешно проведенной трансплантации печени симптомы полиневропатии регрессируют, а

нормальный ТТР, продуцируемый донорской печенью, продолжает откладываться в виде амилоида в сердце, если на момент трансплантации уже имелся амилоидоз сердца. Данное обстоятельство диктует необходимость точной верификации поражения сердечно-сосудистой системы при отборе кандидатов на трансплантацию печени и проведение ее как можно раньше, до развития амилоидоза сердца. При наличии амилоидоза сердца можно проводить сочетанные трансплантации сердца и печени, но это существенно увеличивает риск и снижает выживаемость таких больных. Неврологическая симптоматика часто обуславливает раннюю инвалидизацию больных и маскирует проявления со стороны сердечно-сосудистой системы. Тщательный мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы на этапе невропатических болей или прогрессирующих нарушений чувствительности неясной этиологии будет способствовать оптимизации врачебной тактики и ранней диагностике V30M ТТР-амилоидоза.

### ***Стабилизация тетрамерной структуры транстиретина***

Исследование фибриллогенеза ТТР *in vitro* показало, что олигомеризация молекул ТТР требует диссоциации нативных тетрамеров до мономеров, которые далее, формируя межмолекулярные бета-структуры, образуют фибриллы. Поэтому соединения, стабилизирующие тетрамерную структуру молекул ТТР, потенциально могут служить лекарственными средствами для предотвращения амилоидогенеза. Работы в этом направлении уже привели к рекомендации использования таких соединений в клинической практике.

Наиболее эффективными тетрамер-стабилизаторами оказались дифлунисал и тафамидис . Было показано, что они снижают развитие транстиретинового амилоидоза у больных семейной амилоидной полиневропатией.

#### *Дифлунисал*

Дифлунисал – хорошо известное нестероидное противовоспалительное лекарство, которое, как было показано *in vitro*, может связываться с Т4-связывающим сайтом на тетрамере ТТР и ингибировать фибриллогенез как «нативного» ТТР, так и мутантных вариантов ТТР. В настоящее время зарегистрировано (**Trial Registration : [NCT00294671](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00294671)**) рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое, многоцентровое, международное клиническое

исследование по оценке эффективности дифлунизала для лечения семейной амилоидной полиневропатии. Результаты исследования показали, что пациенты с TTR-FAP, получавшие дифлунизал, по сравнению с плацебо показали достоверно более низкий уровень прогрессии неврологических симптомов (8,7 против 25,0,  $p < 0,001$ ) и более высокие показатели качества жизни (+1,5 против - 4,9,  $p < 0,001$ ). За период исследования не было никаких госпитализаций из-за ухудшения сердечной недостаточности

### *Тафамидис*

Тафамидис (Tafamidis meglumine (VyndaqueL)) – химически синтезированная новая запатентованная молекула, которая, как было показано *in vitro*, может связываться с T4-связывающим сайтом на тетрамере TTR и ингибировать фибриллогенез как «нативного» TTR, так и мутантных вариантов TTR. Эффективность тафамидиса была продемонстрирована на пациентах с TTR-САП. Тафамидис снижает скорость прогрессирования полиневропатии и в 2011 году был одобрен Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency) для лечения ранних стадий САП (1 стадия), а в 2013 году – Японским медицинским агентством (Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) для лечения TTR-САП любой стадии. Эффективность тафамидиса была продемонстрирована в клиническом исследовании (Fx-005) фазы II/III у пациентов с САП. Оценка эффективности и безопасности лечения тафамидисом в течение 18 месяцев показана у пациентов с начальной стадией V30M транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатией (TTR-FAP). В этом международном, рандомизированном, двойном слепом исследовании пациенты получали тафамидис 20 мг ежедневно или плацебо.

### ***Разработка будущих стратегий терапии транстиретинового амилоидоза***

Весьма перспективной стратегией терапии транстиретинового амилоидоза считается сайленсинг мутантного гена *TTR* с использованием малых интерферирующих РНК (siRNA) и антисмысловых олигонуклеотидов (ASOs). Терапия элиминации амилоидных фибрилл находится в стадии клинических испытаний.

*Малые интерферирующие РНК* – класс двунитевых молекул РНК длиной 21-23 пар нуклеотидов. Важнейшей особенностью этих молекул является их участие в процессе РНК-интерференции. При экспрессии определенных генов они взаимодействуют с молекулами РНК, имеющими

комплементарную нуклеотидную последовательность. Молекулы ALN-TTR01 и ALN-TTR02 (Patisiran) – это первое и второе поколение липидных «наночастиц», с инкапсулированными в обоих случаях малыми интерферирующими РНК, направленными на консервативную 3'-нетранслируемую область мРНК *TTR*, блокирующие трансляцию как «нормального» ТТР, так и его амилоидогенных форм. Компания «Alnylam Pharmaceuticals (США)» планирует начать клинические испытания этих препаратов для лечения пациентов с ТТР-САП в 2015 году.

*Антисмысловые олигонуклеотиды* – небольшие синтетические односторонние олигонуклеотиды, создаваемые для ингибирования синтеза «целевого» белка путем селективного связывания с РНК, кодирующей этот «целевой» белок, тем самым предотвращая трансляцию. На основе антисмысловых олигонуклеотидов уже созданы лекарства для лечения некоторых видов рака, миодистрофии Дюшена и гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

ISIS-TTR<sub>RX</sub> – препарат второго поколения, созданный для лечения транстретинового амилоидоза. Олигонуклеотид связывается с 3'-нетранслируемой областью мРНК, что приводит к деградации мРНК ТТР при помощи RNase H и предотвращает трансляцию как мутантного, так и нормального ТТР. Этот препарат прошел испытания на животных, и в феврале 2013 года компанией «Isis Pharmaceuticals (США)» были начаты клинические испытания препарата на пациентах с ТТР-САП.

## **Заключение**

Исследования, проводимые в лаборатории кардиомиопатий ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, посвящены изучению клинических, морфологических и генетических аспектов системного транстретинового амилоидоза в Санкт-Петербурге.

Создание в России национального банка данных таких больных, выявление семейных и спорадических случаев заболевания помогут заложить основы своевременной диагностики и оптимизации врачебной тактики при ТТР-амилоидозе. Благодаря накопленной за последние годы информации становится понятно, что транстретиновый амилоидоз не является редким заболеванием характерным только для эндемичных регионов, как считалось ранее. Трансплантация печени, как первый появившийся способ лечения транстретинового амилоидоза, скорее всего, в скором будущем будет замещен новым эффективным, общедоступным, неинвазивным терапевтическим подходом с применением

низкомолекулярных тетрамер-стабилизаторов или с применением генной терапии. Причем эти новые терапевтические подходы, вероятно, в будущем, можно будет применить не только в случае транстретинового амилоидоза, но и для лечения других амилоидозов. Очень важна ранняя диагностика транстретинового амилоидоза, поскольку существующие способы лечения (такие как трансплантация печени и др.) эффективны только на первых стадиях болезни. Поэтому генетическое тестирование родственников пациентов с транстретиновым амилоидозом, с целью выявления потенциально амилоидогенных мутаций в гене *TTR*, а также дальнейшее генетическое консультирование становится все более актуальным

### Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и врачебная тактика при поражении сердечно-сосудистой системы различными формами амилоидоза : пособие для врачей / Е.Н. Семернин [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2009. – С. 95.
2. Информативность биопсии слизистой оболочки полости рта для диагностики системного амилоидоза / М.Г. Рыбакова [и др.] // Архив патологии. – 2013. – Т. 75, № 5. – С. 5-7.
3. Мутации V30M, H90N и del9 в гене транстретина у больных с кардиомиопатиями в Санкт-Петербурге / К.В. Соловьев [и др.] // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 1-7.
4. Шавловский М.М. Молекулярные и генетические основы этиопатогенеза амилоидозов / М.М. Шавловский // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 4. – 63-81.
5. Conceifao I. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal / I. Conceifao, M. De Carvalho // Muscle Nerve. – 2007. – Vol. 35. – P.116-118.
6. Dubrey S.W. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral / S.W. Dubrey, P.N. Hawkins, R.H. Falk // Heart. – 2011. – N 97. – P.75-84.
7. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence / A. Sousa [et al.] // Hum. Hered. – 1993. – Vol. 43. – P. 288-294.
8. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity / S. Ikeda [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 58. –

- P. 1001-1007.
9. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate / G. Holmgren [et al.] // *J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 31. – P. 351-354.
  10. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians / Y. Ando [et al.] // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 31.
  11. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan / Misu Ki [et al.] // *Clinicopathological and genetic features. Brain.* – 1999. – Vol. 122 (Pt 10). – P. 1951-1962.
  12. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? / C. Rapezzi [et al.] // *Amyloid.* – 2006. – Vol.3. – P. 143-53.
  13. Saraiva M.J.M. Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy / M.J.M. Saraiva, P.P. Costa, D.S. Goodman // *Neurology.* – 1986. – Vol. 36. – P. 1413-1417.
  14. Saraiva M. J. M. Transthyretin mutations in health and disease / M.J.M. Saraiva // *Hum. Mutat.* – 1995. – Vol. 5. – P. 191-196.
  15. Tabulation of humane tyansthyretin (TTR) variants / L.H. Connors [et al.] // *Amyloid.* – 2003. – Vol. 10. – P. 160-184.
  16. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry / G. Herlenius, H.E. Wilczek, M. Larsson, B.G. Ericzon // *Transplantation.* – 2004. – N 77. – P. 64-71.
  17. The genetic aspects of the familial amyloidotic polyneuropathy: Portuguese type of amyloidosis / C. Andrade, M. Canijo, D. Klein, A. Kaelin // *Hum. Genet.* – 1969. – Vol. 7. – P. 163-175.
  18. Transthyretin mutations in a St. Petersburg cohort of cardiomyopathies, complicated by chronic heart failure / A. Goodkova [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2010. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 278.
  19. Wilczek H.E. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) / H.E. Wilczek, M. Larsson, B.G. Ericzon // *Amyloid.* – 2011. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 193-195.