Насонова С. Н.¹, Жиров И. В.^{1,2}, Магомедов М. М.¹,
Саидова М. А.¹, Осмоловская Ю. Ф.¹, Терещенко С. Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) – грозное и тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся поражением органов и систем патологическим белком транстиретином, который вырабатывается печенью. Клинические проявления этого заболевания разнообразны: от поражения нервной системы до сердечно-сосудистой системы. Прогноз при ATTR-амилоидозе остается неблагоприятным. По причине отсутствия патогномоничных симптомов существуют трудности в диагностике заболевания, протекающего под маской других состояний. На сегодняшний день существуют препараты, являющиеся патогенетическими в лечении ATTR-амилоидоза. Нами представлен клинический случай течения ATTR-амилоидоза с преимущественным поражением сердца, осложнившегося развитием хронической сердечной недостаточности III функционального класса на фоне терапии тафамидисом.

Ключевые слова	Транстиретиновый амилоидоз; хроническая сердечная недостаточность; тафамидис
Для цитирования	Nasonova S. N., Zhirov I. V., Magomedov M. M., Saidova M. A., Osmolovskaya Yu. F., Tereschenko S. N. Experience with tafamidis in a patient with transthyretin amyloidosis. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(3):155–160. [Russian: Насонова С. Н., Жиров И. В., Магомедов М. М., Саидова М. А., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н. Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом. <i>Кардиология</i> . 2020;60(3):155–160.]
Автор для переписки	Насонова Светлана Николаевна. E-mail: dr.nasonova@mail.ru

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) – грозное и тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся поражением органов и систем патологическим белком транстиретином (TTR), который главным образом (более 95%) вырабатывается печенью. Клинические проявления настоящего заболевания могут быть очень обширными: при поражении нервной системы – от наличия парестезий в конечностях вплоть до тяжелого поражения нервной системы, а при поражении сердечно-сосудистой системы – от нарушений ритма и проводимости до развития кардиомиопатии и тяжелой СН [1]. Все варианты ATTR-амилоидоза наследуются примерно с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. Однако по неизвестным причинам заболевание у мужчин манифестирует в более молодом возрасте, чем у женщин. Также у мужчин чаще, чем у женщин, встречается ATTR-амилоидоз сердца [1–3]. Время дебюта клинической симптоматики варьируется в широких пределах от 20 лет и выше, например, средний возраст появления транстиретинового амилоидоза Val30Met в Японии и Португалии составляет 32 года, а в Швеции 56 лет. Причина такого возрастного промежутка в настоящее время неизвестна [4].

Из-за отсутствия патогномоничных симптомов и трудности диагностики заболевания, протекающего под маской других состояний, нам представляется интересным предоставить описание клинического случая длительного наблюдения пациентки с ATTR-амилоидозом

с преимущественным поражением сердца, почек, периферической и вегетативной нервной системы.

Клинический случай

Пациентка Х., 65 лет, впервые поступила в отдел заболеваний миокарда и СН ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 50 метров), в горизонтальном положении, на увеличение массы тела, объема живота, периодически возникающие отеки нижних конечностей, общую слабость и быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что с 40 лет отмечает парестезии обеих кистей. В 2013 г. выявлен синдром карпального канала, по поводу чего в апреле 2014 г. проведена микрохирургическая декомпрессия срединного нерва. Со слов пациентки с 2013 г. на ЭКГ выявлялись изменения, однако данные ЭКГ не сохранились. В марте 2016 г. впервые отметила появление массивных симметричных отеков голеней, которые сохранялись в течение двух недель. Никакой терапии не получала. В дальнейшем обратилась к терапевту, назначался фуросемид с хорошим эффектом, отеки регрессировали. Тогда же впервые была выполнена ЭхоКГ, при которой выявлена дилатация левого и правого предсердий, недостаточность митрального клапана тяжелой степени, данные патологические изменения были расценены как ревматический митральный порок. Была направлена на консультацию к кардиохирургу в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского». После повторной

Рисунок 1. Электрокардиограмма

ЭхоКГ высказано предположение о наличии рестриктивной кардиомиопатии, показаний к реконструктивной хирургии на момент обращения не было. Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии сердца: выявленные изменения соответствовали рестриктивному типу поражения миокарда. С целью уточнения диагноза в сентябре 2016 г. пациентка обследовалась в Израиле, где после проведения биопсии костного мозга диагноз AL-амилоидоза был исключен. После возвращения из Израиля стали нарастать явления декомпенсации ХСН, что и явилось причиной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в октябре 2016 г.

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту, аллергические реакции отрицает, наследственность – у матери и брата синдром кубитального канала, вредные привычки отрицает. Перенесенные оперативные вмешательства: холецистэктомия (2006 г.), двусторонняя резекция яичников (2002 г.).

При поступлении состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Набухшие вены шеи. Лежит с приподнятым изголовьем. Отеки нижних конечностей до уровня колена. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ЧСС 62 уд/мин, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум в точках аускультации митрального и трикуспидального клапанов. Артериальное давление на правой и левой руках 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень высту-

пает на 3 см из-под реберной дуги, при пальпации гладкая, безболезненная.

Из данных лабораторных исследований обращает на себя внимание гипопроотеинемия 56 г/л, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) 87,5 пг/мл.

Проведен ряд инструментальных исследований. ЭКГ в 12 отведениях: ритм синусовый, ЧСС 67 уд/мин. Конфигурация QRS V_{2-3} требует уточнения в плане исключения рубцового поражения миокарда. Признаки изменения миокарда диффузного характера. Особенности внутрижелудочковой проводимости (рис. 1).

Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 98–65–50 уд/мин, желудочковых экстрасистол (ЖЭС) 30 одиночных, бигеминия 1. Наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) 216 одиночных, 12 парных, пробежек 2 (максимально из 26 комплексов с ЧСС 124 уд/мин).

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациентки Х.

Таблица 1. Данные эхокардиографических исследований

Показатель	2016 г., октябрь	2018 г., август	2019 г., январь	Норма
Аорта (см)	2,9	2,9	2,9	2,0–3,7
ЛП (см)	4,5	4,6	4,4	2,7–3,8
Объем ЛП (мл)	100	85	76	<52
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	53,2	47	42	<34
КДР ЛЖ/КДО ЛЖ (см/мл)	4,5/96	4,4/76	4,6/100	<106
КСР ЛЖ/КСО ЛЖ (см/мл)	3,8/58	3,8/53	3,8/57	<42
Индекс КДО ЛЖ (мл/м ²)	53,2	42	59	<61
Индекс КСО ЛЖ (мл/м ²)	31	29	31	<24
ФВ ЛЖ (%)	42	30	37	Женщины >54
ТМЖП (см)	1,5–1,6	1,6	1,3–1,4	0,6–1,0
ТЗСЛЖ (см)	1,5–1,6	1,8–1,9	1,6–1,7	0,6–1,0
Площадь ПП (см ²)	20	24	22	<18
Правый желудочек (см)	3,1	3,6	3,5	≤2,9
Нижняя полая вена (см)	2,6/2,0, коллабирует <50%	3,0/2,5, коллабирует <50%	2,6/2,3, коллабирует <50%	2,1/<1,0, коллабирует >50%
СДЛА (мм рт. ст.)	35–40	25 (недооценка из-за ТР 4 ст.)	25 (недооценка из-за ТР 4 ст.)	<30
Недостаточность МК (ст.)	1–2	2	1–2	0–1
Недостаточность ТК (ст.)	2–3 (PISA 0,6 см)	4 (PISA 0,8 см)	3<4 (PISA 0,75 см)	1
Показатели диастолической функции ЛЖ по ТМД (см/с):				
• Em l	4	4	5	>10
• Em s	4	3	4	>7
• E/Em	20	21	20	<8–10
Показатели деформации миокарда ЛЖ по СТЭ (%), GLS	–8,1	–7,3	–8,3	<–20

ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МК – митральный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ТР – трикуспидальная регургитация, ТМД – тканевая миокардиальная доплерография, GLS – показатель глобальной продольной деформации.

Данные рентгенографии органов грудной клетки представлены на рисунке 2. Выявлены признаки артериальной легочной гипертензии (коэффициент Мура – 43%, Люпи – 31%). Признаков венозного застоя нет. Кардиоторакальный индекс 55%. Следовое количество выпота в синусах слева.

Выполнено ЭхоКГ исследование (табл. 1), по данным которого выявлена дилатация обоих предсердий, значительное утолщение стенок ЛЖ, незначительное – свободной стенки ПЖ. Уменьшены размеры и объемы полости ЛЖ, сократимость его диффузно умеренно снижена. Выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3 ст. Утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 2 ст.

Заключение: картина соответствует болезни накопления – амилоидозу сердца (с выявлением глыбок амилоида в области межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, передней стенки ПЖ, первичной части межпредсердной перегородки – по результатам трехмерной ЭхоКГ (3D-ЭхоКГ) (рис. 3).

Рисунок 3. Трехмерная эхокардиография (3D-ЭхоКГ) больной Х.

Апикальное четырехкамерное сечение. На фоне выраженного утолщения стенок левого желудочка стрелками указаны мелкие гиперэхогенные включения в межжелудочковую перегородку – глыбки амилоида (указаны стрелками).

Кроме того, согласно современным рекомендациям по ЭхоКГ [5] при подозрении на амилоидоз сердца в качестве одного из дифференциально-диагностических методов предлагается использование технологии спекл тре-

кинг ЭхоКГ (СТЭ, Speckle Tracking Imaging) с оценкой деформации миокарда. По результатам выполненного исследования была выявлена типичная для амилоидоза сердца картина: выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов с сохранением деформационных свойств миокарда апикальных сегментов ЛЖ (рис. 4). Показатель глобальной продольной деформации (GLS) был значительно снижен и составил $-8,1\%$ ($N < -20\%$).

С учетом наличия признаков декомпенсации ХСН преимущественно по большому кругу кровообращения была начата активная мочегонная терапия (фуросемид 40–60 мг внутривенно, эплеренон 50 мг/сут). На фоне проводимой терапии удалось достичь компенсации состояния: регрессировали отеки нижних конечностей, нормализовались размеры печени, пульсация вен шеи не отмечалась.

После компенсации состояния с целью уточнения диагноза принято решение о проведении эндомикардиальной биопсии миокарда. При исследовании биопсийного материала (окраска конго красным) выявлены отложения амилоидных масс в строме миокарда.

По данным ультразвукового исследования внутренних органов признаков отложения амилоида в почках выявлено не было.

Таким образом, были диагностированы рестриктивная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, ХСН IIА стадии, ФК III.

Больная выписана на терапии эплереноном 25 мг/сут, торасемидом 20 мг/сут. с рекомендацией обращения в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Тареева Е. М. с целью типирования амилоидоза. Была выполнена сцинтиграфия миокарда (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), по данным которой специфических изменений, характерных для АТТР-амилоидоза, не выявлено. Проведено прямое секвенирование всей кодирующей последовательности областей экзон-интронных соединений гена TTR. В результате анализа в экзоне 3 гена TTR выявлен патогенный вариант. По результатам исследования выставлен диагноз АТТР-амилоидоз. Таким образом, у пациентки был диагностирован транстиретиновый амилоидоз (АТТР) с преимущественным поражением сердца, почек, периферической нервной системы (синдром запястного канала с обеих сторон, синдром кубитального канала с обеих сторон, синдром тарзального канала, синдром дистальной полинейропатии), вегетативной нервной системы, печени. Хроническая СН, ФК III.

На основании проведенной верификации патологического белка-предшественника в июле 2017 г. назначен препарат для патогенетической терапии – тафамидис 80 мг.

Несмотря на терапию диуретиками, тафамидисом, в июле 2018 г. больная стала отмечать нарастание одышки,

Рисунок 4. Технология спекл трекинг эхокардиографии (СТЭ): трехкамерное апикальное сечение

Типичная для амилоидоза сердца картина у больной Х. Выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет).

появилась пастозность стоп, увеличились размеры живота и вес. В связи с чем в августе 2018 г. пациентка повторно поступала в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с явлениями декомпенсации СН преимущественно по большому кругу кровообращения, потребовавшими интенсификации диуретической терапии. Степень декомпенсации ХСН была тяжелее по сравнению тяжестью ХСН в октябре 2016 г. Наблюдался выраженный отечный синдром – отеки стоп, голеней, бедер, асцит, жидкость в полости перикарда.

По данным лабораторных исследований отмечено повышение уровня общего билирубина до 25,3 мкмоль/л, что связано с венозным застоем в печени. Уровень BNP составил 130,3 пг/мл (табл. 1).

По данным рентгенографии органов грудной клетки признаков венозного застоя не определялось, жидкости в плевральных полостях не выявлено. По данным ЭКГ сохранялся синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин, динамики по сравнению с ЭКГ от 2016 г. не выявлено. Результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ без отрицательной динамики: ритм синусовый, средняя ЧСС 67 уд/мин., максимальная ЧСС 86 уд/мин, минимальная ЧСС 54 уд/мин, динамики сегмента ST нет. Одиночных ЖЭС 396, парных ЖЭС 1. Одиночных НЖЭС 144, парных НЖЭС 4, пробежек наджелудочковой тахикардии 1 из 4 комплексов, ЧСС во время наджелудочковой тахикардии 117 уд/мин.

По данным ЭхоКГ выявлено выраженное утолщение стенок и папиллярных мышц ЛЖ, незначительное утолщение миокарда свободной стенки ПЖ. Нарушена диастолическая функция ПЖ и ЛЖ по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3-й степени. По-

Рисунок 5. Эхокардиограммы в двумерном режиме больной Х.: апикальное четырехкамерное сечение

Отмечается небольшое уменьшение толщин стенок ЛЖ в динамике на фоне лечения.

Рисунок 6. Технология спекл трекинг эхокардиографии (СТЭ) представлена в виде «бычьего глаза»

Типичная для амилоидоза сердца картина у больной Х.: выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет). Отмечается улучшение деформации левого желудочка в динамике на фоне лечения в виде расширения зоны, обозначенной красным и темно-розовым цветом.

лость ЛЖ уменьшена в объеме, выраженное диффузное снижение его сократимости. Отмечалась дилатация обоих предсердий. Обращало на себя внимание утолщение створок митрального клапана с регургитацией 2 ст., а также утолщение и ригидность створок трикуспидального клапана с сепарацией их в систолу и развитием регургитации 4 ст. Выявлены качественные признаки легочной гипертензии (измерение затруднено из-за тяжелой трикуспидальной регургитации). Нижняя полая вена дилатирована, коллабирование ее на вдохе значительно снижено – признаки высокого центрального венозного давления. Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. По сравнению с ЭхоКГ от 06.10.2016 г. отмечалась отрицательная динамика: более выраженное утолщение миокарда всех стенок ЛЖ, створок атриовентрикулярных клапанов, преимущественно трикуспидального, с развитием тяжелой трику-

спидальной регургитации (4-й ст.). По данным СТЭ, показатель GLS снизился до -7,3% (по сравнению с -8,1%). Данные представлены в таблице 1.

Наблюдалась декомпенсация по большому кругу кровообращения в виде выраженного асцита.

За время госпитализации на фоне активной мочегонной терапии отмечалось улучшение состояния пациентки и уменьшение отека конечностей (регрессировали отеки нижних конечностей, значительно уменьшилось количество жидкости в брюшной полости), однако полной компенсации ХСН достичь не удалось из-за склонности больной к гипотонии и наличия тяжелой степени трикуспидальной недостаточности. Пациентка выписана на терапии торасемидом 20 мг/сут, эплереноном 50 мг/сут. Несмотря на снижение ФВ ЛЖ и явления ХСН, иАПФ/антагонисты рецепторов к АП/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы и β-АБ не назначались с учетом генеза заболевания, малого ударного объема, склонности к гипотонии.

Амбулаторно с целью динамического наблюдения было выполнено контрольное ЭхоКГ исследование (31.01.2019 г.), по данным которого на фоне назначенной терапии отмечалась положительная динамика (рис. 5): незначительное уменьшение толщин стенок левого и ПЖ, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ и повышение ФВ ЛЖ, уменьшение степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также значительное уменьшение количества жидкости в брюшной полости и отсутствие свободной жидкости в полости перикарда (табл. 1). Результаты СТЭ подтверждали улучшение деформационных свойств миокарда ЛЖ по сравнению с предыдущим исследованием (GLS = -8,3% против GLS = -7,3%) (рис. 6).

Заключение

Представленный клинический пример демонстрирует сложность диагностики и типирования амилоидоза. Диагноз ATTR-амилоидоза у пациентки был верифицирован более чем через 20 лет после появления первых симптомов заболевания. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного; проведение как рутинных инструментальных методов диагностики, таких как ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, так и высокотехнологичных методов обследования (магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, сцинтиграфии сердца, генетических исследований, биопсии подкожно-жировой клетчатки, при показаниях – пораженного органа с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием). С целью назначения патогенетической терапии необходимо не просто выявление амилоидоза, но и его типирование, поскольку

ку специфическая терапия, начатая в ранние сроки заболевания, позволяет уменьшить степень поражения органов-мишеней [1, 3]. Наличие поражения нервной системы, сердца и почек требует мультидисциплинарного подхода к лечению этой категории пациентов. В нашем клиническом случае была отмечена положительная роль длительного патогенетического лечения, что привело не только к стабилизации, но и к регрессу патологического процесса в сердце.

Стоит отметить, что поражение сердца является предиктором плохого прогноза у пациентов с амилоидозом. К плохим прогностическим факторам относят СН, синкопальные состояния, наличие нарушений ритма, гипертрофию миокарда ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ, легочную гипертензию, низкий вольтаж ЭКГ, высокие уровни BNP

[6]. Ряд этих факторов, к сожалению, уже имеет место в клинической картине заболевания нашей пациентки, однако возможность продолжить патогенетическую терапию тафамидисом и данные ЭхоКГ в динамике дают нам надежду на улучшение прогноза нашей больной.

Список сокращений

ATTR – транстиретиновый амилоидоз. BNP – мозговой натрийуретический пептид. ТМД – тканевая миокардиальная доплерография. СТЭ – спекл трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Imaging).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC: Heart Failure. 2019;7(8):709–16. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.04.010
2. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S et al. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. Amyloid. 2008;15(1):40–8. DOI: 10.1080/13506120701815373
3. Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V., Tao P.P., Kozlovskaya L.V. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. Consilium Medicum. 2018;20(12): 15–22. [Russian: Рамеева А. С., Рамеев В. В., Моисеев С. В., Тао П. П., Козловская Л. В. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2018;20(12):15–22]. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020
4. Roberts JR, Lan ML. Transthyretin-Related Amyloidosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. 2018; [Av. at <https://emedicine.medscape.com/article/335301-overview#a2>]
5. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM et al. Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Ventricular Wall Thickening by Two-Dimensional Strain Imaging Echocardiography. The American Journal of Cardiology. 2009;103(3):411–S. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.102
6. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review with Emphasis on Diagnosis and Future Directions. Current Problems in Cardiology. 2018;43(1): 10–34. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003