

Полякова А.А.¹, Семернин Е.Н.¹, Ситникова М.Ю.¹, Авагян К.Л.¹, Грозов Р.В.¹, Пыко С.А.², Крутиков А.Н.¹, Давыдова В.Г.¹, Хмельницкая К.А.³, Шавловский М.М.⁴, Коржевский Д.Э.⁴, Гудкова А.Я.³

¹ – ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,

² – ФГАОУ ВО «СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 5,

³ – ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8,

⁴ – ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей

Ключевые слова: транстиретиновый амилоидоз дикого типа, старческий амилоидоз, фенокопия ГКМП, хроническая сердечная недостаточность

Ссылка для цитирования: Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю., Авагян К.Л., Грозов Р.В., Пыко С.А. и др. Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. Кардиология 2018;58(52):12–18

РЕЗЮМЕ

Введение. Прижизненная диагностика транстиретинового амилоидоза «дикого» типа [ATTR(wt)-амилоидоз] практически отсутствует. При этом ATTR(wt)-амилоидоз является недооцененной причиной заболеваемости и смертности, особенно в старшей возрастной группе. **Цель.** Изучить частоту, демографические показатели и морфофункциональные особенности ATTR(wt)-амилоидоза у пациентов с ХСН I–IV ФК и гипертрофией ЛЖ ≥ 15 мм по результатам аутопсий. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ посмертных заключений, включавших пациентов отделения кардиологического профиля ($n=141$) с ведущим синдромом ХСН. Возраст составил ≥ 69 лет, мужчин – 19%, женщин – 81%. Из фиксированных формалином фрагментов миокарда, залитых в парафин, подготовлены срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали красителем Конго красным (Sigma, США) и просматривали в микроскопе как в обычном, так и в поляризованном свете. Также проведен иммуногистохимический анализ с применением антител к AA-амилоиду, транстиретинолу, каппа- и ламбда-легким цепям иммуноглобулинов. **Результаты.** Отложения амилоида выявлены в старческом возрасте и у долгожителей, средний возраст составил $91,25 \pm 9,67$ лет, преимущественно у женщин в связи с более низкой продолжительностью жизни мужчин. При ХСН различного ФК, ассоциирующейся с гипертрофией ЛЖ по данным аутопсии, амилоидные отложения встречаются практически у каждого пятого умершего (в 21% случаев). Количество амилоидных отложений в миокарде в основном было небольшим (56% наблюдений имели отложения амилоида – (+) и 27% – (++)), значительное количество амилоида выявлено в 17% случаев (+++ – 7% и ++++ – 10%). Наличие амилоидных отложений не влияло достоверно на такие показатели гипертрофии миокарда, как толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, и масса сердца. В представленных нами случаях наблюдается типичное для ATTR(wt)-амилоидоза очаговое отложение амилоида в миокарде, при этом в 97% случаев амилоид располагается в интерстиции вокруг кардиомиоцитов и в 3% случаев исключительно вокруг сосудов. **Заключение.** ATTR(wt)-амилоидоз выявлен у каждого пятого пациента в когорте пациентов старческого возраста и долгожителей, преимущественно у женщин (83%), и не был диагностирован при жизни. Характерными морфологическими проявлениями ATTR(wt)-амилоидоза являются очаговые отложения амилоида, главным образом в интерстиции миокарда.

Poliakova A. A.¹, Semernin E. N.¹, Sitnikova M. Yu.¹, Avagyan K. L.¹, Grozov R. V.¹, Pyko S. A.², Krutikov A. N.¹, Davydova V. G.¹, Khmel'nitskaya K. A.³, Shavloskii M. M.⁴, Korzhevskii D. E.⁴, Gudkova A. Ya.³

¹ – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341,

² – St. Petersburg Electrotechnical University "LETI", Professora Popova str. 5, St. Petersburg 197376,

³ – Academician Pavlov First St. Petersburg State Medical University, L. Tolstogo 6/8, St.-Petersburg 197022,

⁴ – Institute of Experimental Medicine, Academic Pavlov str. 12, Saint-Petersburg 197376

TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS IN A COHORT OF OLD AND VERY OLD PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

KEYWORDS: WILD-TYPE TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS, SENILE AMYLOIDOSIS, A PHENOCOPY OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, CHRONIC HEART FAILURE

For citation: Poliakova A. A., Semernin E. N., Sitnikova M. Yu., Avagyan K. L., Grozov R. V., Pyko S. A. et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of old and very old patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2018;58(52):12–18

SUMMARY

Background. Life-time diagnostics of wild type transthyretin amyloidosis (ATTR(wt)-amyloidosis) is virtually absent, even though ATTR(wt)-amyloidosis is an underestimated cause for morbidity and mortality, particularly in the older age group. **Aim.** To study incidence, demographic characteristics, and morpho-functional features of ATTR(wt)-amyloidosis in patients with FC IV CHF and LV hypertrophy > 15 mm accord-

ing to autopsy data. *Materials and methods.* Postmortem reports were retrospectively analyzed for patients ($n=141$; 19% males, 81% females) of cardiology departments aged ≥ 69 with the underlying CHF syndrome. From all formalin-fixed fragments of the myocardium embedded in paraffin were prepared 5-7 mkm cuts, which were stained with Congo red (Sigma, USA) and viewed under normal and polarized light. Immunohistochemical analysis was also performed using antibodies to AA-amyloid, transthyretin, kappa and lambda-light chains of immunoglobulins. *Results.* Amyloid deposits were found in both old and very old persons aged 91.25 ± 9.67 , mostly in women due to shorter life span of men. In different FCs associated with LV hypertrophy, according to autopsy data amyloid deposits were observed in virtually every fifth deceased (21% of cases). The amount of myocardial amyloid deposits was generally small (56% of cases had (+) and 27% had (++) amyloid deposits); 17% of cases had considerable amyloid deposits (7% had (+++) and 10% had (++++)). The presence of amyloid deposits did not influence indexes of myocardial hypertrophy, such as ventricular septum thickness, LV posterior wall thickness, and heart mass. In the presented cases we observed focal amyloid deposition in the myocardium typical for old age-related amyloidosis; in 97% cases, amyloid was located in the interstitium, around cardiomyocytes and in 3% of cases – exclusively around blood vessels. *Conclusion.* ATTR (wt)-amyloidosis was detected in every fifth patient in the old and very old cohort, primarily in women (83%), and was not diagnosed during the life time. Characteristic morphological manifestations of ATTR(wt)-amyloidosis were focal amyloid deposits mostly in the myocardial interstitium.

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) от 2014 г. в структуре ГКМП 5–10% случаев приходится на фенокопии ГКМП, обусловленные как генетической, так и негенетической патологией [1].

Как стало известно в последние годы, системные формы амилоидоза не являются редкими заболеваниями. Фенокопия ГКМП, обусловленная транстиретиновым амилоидозом «дикого» типа [ATTR(wt)-амилоидозом], ранее известным как системный старческий амилоидоз, является недооцененной причиной заболеваемости и смертности, особенно в старшей возрастной группе [2]. Транстиретин (ТТР) является типичным амилоидогенным белком человека [3]. Отложения ТТР «дикого» типа [ATTR(wt)] являются причиной старческого системного амилоидоза, поражающего людей старше 60 лет. Так, в соответствии с данными национального центра Амилоидоза в Великобритании, при обследовании 5100 пациентов с различными формами амилоидоза ATTR(wt)-амилоидоз выявляется в 3,2% случаев среди всех системных форм амилоидоза в разных возрастных группах, при этом отмечается увеличение встречаемости данной формы амилоидоза с 0,2% (до 2000 г.) до 6,4% (после 2000 г.) [4].

Работа В.Т. Larsen с соавт., проведенная в клинике Майо, продемонстрировала при анализе аутопсийного материала, включившего 108 пациентов (средний возраст 75 лет, мужчин 69%), что при типировании амилоидных отложений ATTR(wt)-амилоидоз составляет 55% среди всех случаев системных форм амилоидоза [5]. Barbara Kieninger с соавт. исследовали эндомикардиальные биоптаты 101 пациента в возрасте от 37 до 85 лет и показали, что в Германии транстиретиновый амилоидоз составляет 42% среди всех системных форм амилоидоза [6]. В соответствии с регистром ATTR THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) частота выявления ATTR(wt)-амилоидоза в кардиологических центрах США составляет 50,5% ($n=390$, 71 ± 10 лет, 86,9% мужчин), в то время как в остальных странах мира ATTR(wt)-амилоидоз обна-

руживается в 26,2% случаев ($n=2140$, 59 ± 16 лет, 66,3% мужчин) [7]. М. Tanskanen с соавт. провели исследование в 2008 г., показавшее, что по данным аутопсий в Финляндии ATTR(wt) выявляют у 25% пациентов в возрасте ≥ 85 лет [8]. Аналогичные результаты были получены в более ранней работе, выполненной G. G. Cornwell с соавт. в 1983 г., обнаруживших ATTR(wt) у 25% из 85 пациентов в возрасте ≥ 80 лет при изучении аутопсийного материала [9].

Диагноз часто устанавливается на поздних стадиях заболевания или пропускается из-за отсутствия специфических клинических признаков, биохимических маркеров и ЭхоКГ параметров. На данный момент золотым стандартом верификации амилоидоза остается биопсия клинически пораженного органа со специфическим окрашиванием образцов Конго красным. В связи с вышесказанным представляется актуальным анализ распространенности ATTR(wt)-амилоидоза у мужчин и женщин в старшей возрастной группе по результатам посмертной диагностики.

Цель работы – изучить частоту, демографические показатели и морфофункциональные особенности ATTR(wt)-амилоидоза у пациентов с ХСН I–IV ФК по NYHA и толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) или задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) ≥ 15 мм по результатам аутопсий.

Материалы и методы

В течение 2 лет в Городской больнице № 23 г. Санкт-Петербурга проводился скрининг на ATTR(wt) всех умерших в отделении кардиологического профиля, имевших при жизни ХСН I–IV ФК и, по данным аутопсии, толщину МЖП или ЗС ЛЖ ≥ 15 мм. В итоге проанализированы посмертные заключения 141 пациента. Средний возраст составил ≥ 69 лет. Критериями исключения являлись наличие системных воспалительных заболеваний соединительной ткани, гнойных инфекций, онкологических процессов по данным амбулаторных карт.

Морфологическое исследование

Из фиксированных формалином фрагментов миокарда, залитых в парафин, подготовлены срезы толщи-

ной 5–7 мкм, которые окрашивали красителем Конго красным (Sigma, США) и просматривали в микроскопе как в обычном, так и в поляризованном свете. Для окраски ядер использовали квасцовый гематоксилин [10]. Также был проведен иммуногистохимический анализ с применением антител к АА-амилоиду, транстиретину, каппа- и лямбда- легким цепям иммуноглобулинов.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, SPSS 22. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя (различия количественных параметров в независимых группах) использовался критерий Манна–Уитни. Сравнение дискретных (прерывных) величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше 5, то применялся двусторонний критерий Фишера. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона – χ^2 . Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Ретроспективно проанализирован 141 посмертный эпикриз пациентов с амбулаторным диагнозом гипертоническая болезнь, ИБС, ХСН I–IV ФК, имеющих толщину МЖП или ЗС ЛЖ ≥ 15 мм. В исследуемой когорте соотношение мужчин и женщин составило 1:4 (19 и 81% соответственно) в связи с более низкой продолжительностью жизни мужчин.

У 30 (21%) умерших в миокарде были выявлены расположенные в межклеточном пространстве аморфные розовые массы, которые при окраске красителем Конго красным приобретали красный цвет с яблочно-зеленым двойным лучепреломлением, заметным, если препарат рассматривать в поляризованном свете. Клинические (по данным амбулаторных карт) и морфологические признаки системного AL-амилоидоза отсутствовали, данных о наличии хронического воспалительного процесса и онкологических заболеваний не получено. У 13 (43%) пациентов отложения амилоида в миокарде сочетались с клиникой застойной бивентрикулярной ХСН III–IV ФК, в 17 случаях отложения амилоида имели место при ХСН I–II ФК, при этом ни в одном случае диагноз ATTR(wt)-амилоидоза при жизни установлен не был.

Возраст больных в группе гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) с амилоидными депозитами составил от 69 до 102 лет, в среднем $91,25 \pm 9,67$ лет, из них долгожителей 80%, мужчин 17%, женщин 83%. У 111 умерших с ГЛЖ и ХСН

Таблица 1. Характер коморбидной патологии у пациентов с ГЛЖ и амилоидными отложениями в миокарде

Параметр	ГЛЖ + амилоидные депозиты в миокарде (n=30)
Гипертоническая болезнь, %	100
ИБС, %	100
ПИКС, %	10
ТЭЛА, %	10
ОНМК, %	4
Хронический бронхит, %	97
Хронический пиелонефрит, %	100
Хронический холецистит, ЖКБ, %	52
Хронический панкреатит, %	69

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;

ЖКБ – желчно-каменная болезнь.

Таблица 2. Особенности морфологических параметров миокарда у пациентов с ГЛЖ и амилоидными отложениями и с ГЛЖ без амилоидных депозитов

Параметр	ГЛЖ с амилоидными отложениями (n=30)	ГЛЖ без амилоидных отложений (n=111)
МЖП, мм	$18,76 \pm 4,13$	$17,65 \pm 2,48$
ЗС ЛЖ, мм	$16,76 \pm 2,86$	$16,91 \pm 2,64$
Масса сердца, г	$502,78 \pm 219,27$	$437,39 \pm 45,75$

I–IV ФК амилоидные отложения отсутствовали, средний возраст – $82,71 \pm 6,49$ лет, что достоверно меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,001$).

Характер сопутствующей патологии в группе больных, имевших ГЛЖ и амилоидные отложения в миокарде, отражен в таблице 1.

Все умершие пациенты с ГЛЖ и амилоидными депозитами в миокарде и ГЛЖ без амилоидных отложений имели гипертоническую болезнь и ИБС с генерализованным атеросклерозом коронарных артерий 4-й степени, церебральных артерий 4-й степени и сосудов почек 3–4-й степени при посмертной диагностике, но достоверных различий в степени коронарного атеросклероза между группами не получено. Перенесенный ИМ обнаружен у 10% умерших, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) имела место в 20% случаев, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) выявлено в 4% наблюдений в группе пациентов с ГЛЖ и амилоидными массами. Хронический бронхит был выявлен практически у всех пациентов старческого возраста и долгожителей (97%), признаки хронического пиелонефрита зарегистрированы у всех умерших, хронический холецистит и панкреатит наблюдались в 52 и 69% случаев соответственно. Пациенты с ГЛЖ без амилоидных отложений имели сопоставимый характер коморбидной патологии.

Таблица 3. Количество амилоидных отложений у умерших с ГЛЖ

Группы умерших	Амилоид (+)	Амилоид (++)	Амилоид (+++)	Амилоид (++++)
ГЛЖ + амилоид (n=30)	17 (56%)	8 (27%)	2 (7%)	3 (10%)
ГЛЖ + амилоид + ХСН III–IV ФК	6 (46%)	6 (46%)	0 (0%)	1 (8%)
ГЛЖ + амилоид + ХСН I–II ФК	11 (64%)	2 (12%)	2 (12%)	2 (12%)

Морфологические параметры миокарда в изучаемых группах представлены в таблице 2. Так, в группах пациентов с ГЛЖ и амилоидными отложениями и ГЛЖ без амилоидных депозитов толщина МЖП составила $18,76 \pm 4,13$ мм и $17,65 \pm 2,48$ мм, толщина ЗС ЛЖ – $16,76 \pm 2,86$ мм и $16,91 \pm 2,64$ мм, масса сердца – $502,78 \pm 219,27$ г и $437,39 \pm 45,75$ г соответственно без достоверных различий между группами. У всех пациентов в обеих группах выявлен симметричный характер ГЛЖ. Проанализирована взаимосвязь толщины стенок ЛЖ (МЖП и ЗС ЛЖ) и массы миокарда в зависимости от тяжести ХСН в группах с ХСН I–II ФК против ХСН III–IV ФК, а также в разных возрастных группах (пожилой и старческий возраст (69–89 лет), долгожители (≥ 90 лет)), при этом достоверных различий выявлено не было.

В ходе нашего исследования проанализировано количество амилоидных отложений в каждом препарате, что показано в таблице 3.

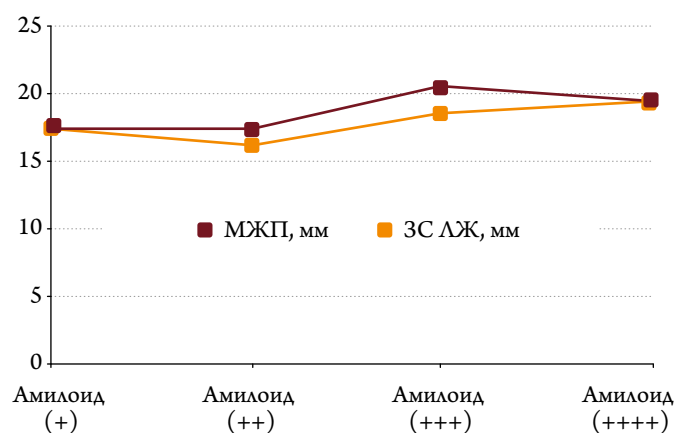


Рисунок 1. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в зависимости от количества амилоидных отложений при гипертрофии левого желудочка и хронической сердечной недостаточности I–IV функционального класса

У умерших пациентов с ГЛЖ в основном наблюдается небольшое количество амилоида в миокарде, выраженное скопление амилоида зарегистрировано в 17% наблюдений. Отдельно изучено количество амилоида в препаратах в подгруппах пациентов с различной тяжестью ХСН. У пациентов с отложениями амилоида и клинической картиной ХСН III–IV ФК при посмертной диагностике выявлены отложения амилоида в миокарде преимущественно в количестве (+ или ++) – 90%, в большом количестве (++++), наблюдались лишь в 10% случаев. В группе пациентов с депозитами амилоида и ХСН I–II ФК количество амилоида (+ или ++) выявлено в 78% препаратов, выраженное количество (+++ или +++) в 22%, что не имеет статистически значимых различий по сравнению с пациентами с отложениями амилоида и клиникой ХСН III–IV ФК ($p > 0,05$).

Количество амилоида в миокарде достоверно не влияло на толщину МЖП, ЗС ЛЖ и массу сердца. Так, при незначительном количестве амилоида (+) толщина МЖП и ЗС ЛЖ составила по 17 мм, при умеренном количестве амилоида (++) толщина МЖП – 17 мм и ЗС ЛЖ – 16 мм, при количестве амилоида (+++) – 20 мм и 18 мм соответственно, при содержании амилоида (++++), – по 19 мм, что представлено на рисунке 1.

Типичная морфологическая картина представлена на рисунках 2, 3 и 4. На препаратах, окрашенных Конго красным, четко визуализируются скопления амилоидных масс, расположенных в виде очагов среднего размера (около 100 мкм в диаметре) в миокарде вне связи с кровеносными сосудами. В кардиомиоцитах наблюдаются крупные перинуклеарные скопления липофусцина (окрашены в коричневый цвет). Ядра клеток окрашены в синий

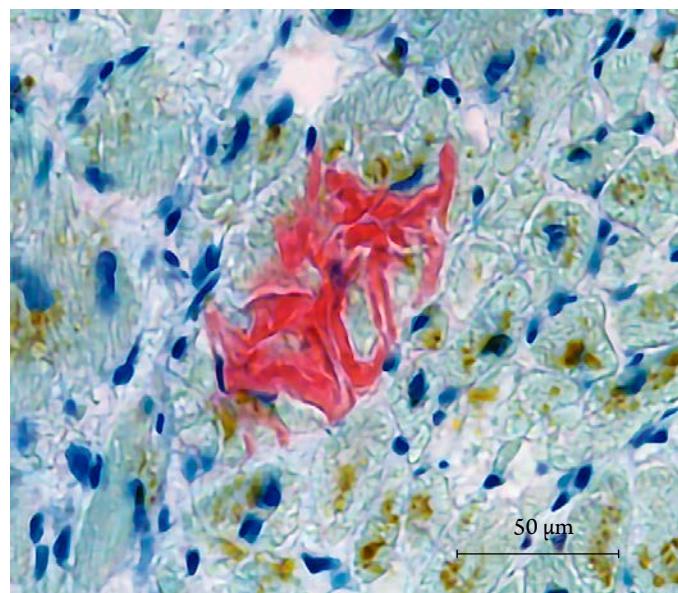


Рисунок 2. Окраска масс амилоида Конго красным. Увеличение 400. Пациент №1, 91 год

цвет квасцовым гематоксилином. В представленных случаях наблюдались множественные очаговые скопления амилоида. При просмотре препаратов в поляризованном свете наблюдалось зеленоватое свечение. При иммуногистохимическом исследовании выявлен транстиретин в массах амилоида, данных за наличие AA- и AL-амилоида не получено.

Проанализированы также основные причины смерти в описанных группах пациентов. В группе пациентов, имевших ГЛЖ и отложения амилоида, смерть наступила в 59% случаев от церебрального атеросклероза, рецидивирующего отека головного мозга, кахексии, застойной пневмонии, интоксикации, в 26% наблюдений – от атеросклеротической болезни сердца, осложнившейся ХСН, отека легких, застойной пневмонии, интоксикации, в 11% – от атеросклеротической болезни сердца, осложнившейся ХСН, отека легких, ТЭЛА и в 4% – от ОНМК. В группе пациентов с ГЛЖ без амилоидных масс причины смерти аналогичны описанным при ГЛЖ с амилоидными депозитами и достоверных различий между группами нет ($p > 0,05$).

Обсуждение

По данным Росстата, в Санкт-Петербурге ожидаемая продолжительность жизни мужчин составляет 65,9 лет, женщин – 76,7 лет. По результатам нашего исследования, из 141 включенного пациента в отобранной когорте в возрасте ≥ 69 лет преобладали женщины (81% женщин; 19% мужчин). Отложения амилоида были выявлены в более старшей возрастной группе, средний возраст составил $91,25 \pm 9,67$ лет, преимущественно у женщин, что мы связываем с большей продолжительностью их жизни. Таким образом, при ХСН различных ФК, ассоциирующейся с ГЛЖ, по данным аутопсии, амилоидные отложения встречаются практически у каждого 5-го умершего (в 21% случаев).

Поздний возраст дебюта симптомов ХСН, преимущественное вовлечение кардиоваскулярной системы, подтвержденное исключением других системных форм амилоидоза при морфологическом исследовании, отсутствие семейного анамнеза заболевания, а также хронических воспалительных процессов, гнойных инфекций и онкологических заболеваний позволили нам предположить наличие у пациентов транстиретинового амилоидоза. Согласно классификации 2014 г. транстиретиновый амилоидоз, характеризующийся признаками и симптомами застойной СН у пожилых, преимущественно мужчин, относился к связанному с возрастом старческому кардиальному или старческому системному амилоидозу [11]. Термин транстиретинового амилоидоза с отложением белка «дикого» типа [ATTR(wt)-амилоидоз], в соответствии с класси-

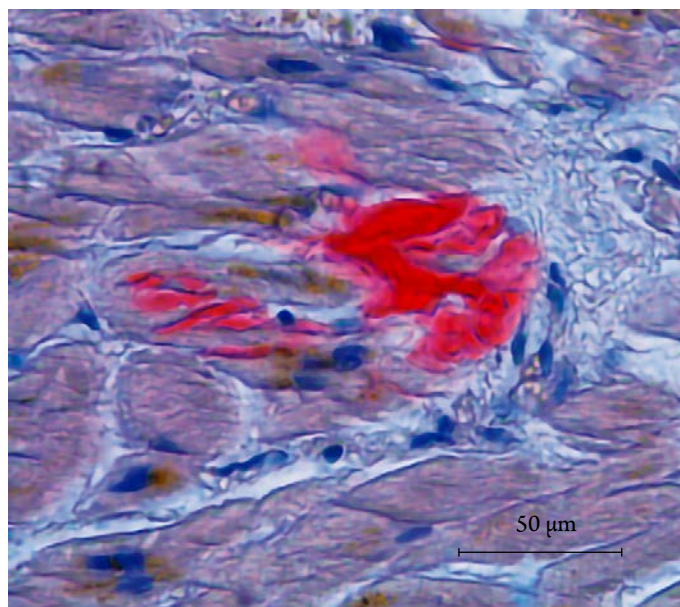


Рисунок 3. Окраска масс амилоида Конго красным. Увеличение 400. Пациент № 2, 90 лет



Рисунок 4. Иммуногистохимическое выявление транстиретина в массах амилоида

фикации от 2016 г., предложенной Международным обществом по изучению амилоидоза, принят для отражения биохимической природы амилоидных депозитов [12]. Диагноз амилоидоза часто устанавливается на поздних стадиях или пропускается вследствие низкой чувствительности и специфичности клинической картины и данных инструментальных методов диагностики. Особенно сложной задачей является выявление ATTR(wt)-амилоидоза, поскольку данное заболевание развивается в старшей возрастной группе на фоне сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, артериальная гипертензия и аортальный стеноз, и отсутствуют какие-либо специфические экстракардиальные проявления или биомаркеры в крови [13], в отличие

от AL- и наследственного транстретинового амилоидоза [ATTR(mt)-амилоидоз], которые подтверждаются наличием моноклонального иммуноглобулина или мутаций в гене ТТР соответственно. По данным последних публикаций, ATTR(wt)-амилоидоз диагностируется в основном у мужчин старше 70 лет в менее чем 3 на миллион случаев в год, что резко контрастирует, по данным аутопсий, с высокой частотой обнаружения ТТР амилоидных отложений и распространенностью синдрома СН с сохраненной ФВ [2, 14]. Так, Tanskanen M. с соавт. провели исследование, показавшее, что ATTR(wt)-амилоидоз выявляют у 25% пациентов ≥85 лет, хотя во многих из этих препаратов количество амилоида в миокарде было малым [8].

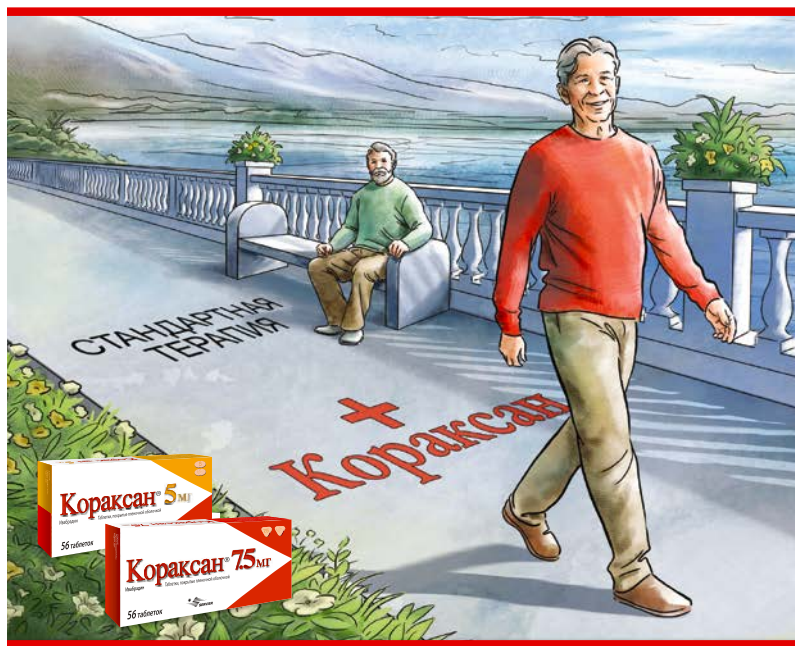
В соответствии с нашими результатами прижизненный диагноз АТГР(wt)-амилоидоз не был поставлен ни одному пациенту. Количество амилоидных отложений в миокарде в основном было небольшим [56% наблюдений имели отложения амилоида (+) и 27% – (++)], значительное количество амилоида выявлено в 17% случаев [(+++)-7% и (++++)-10%], что соответствует литературным данным [8, 9].

Наличие амилоидных отложений не влияло достоверно на такие показатели гипертрофии миокарда, как толщина МЖП, ЗС ЛЖ и масса сердца, и не было связано со степенью коронарного атеросклероза, что согласуется с результатами Cornwell G. G. с соавт., проанализировавших аутопсийный материал 85 пациентов в возрасте ≥ 80 лет [9].

В последнее время появились публикации, позволяющие заподозрить тип амилоидоза по характерной морфологической картине. Так, в работе Arnt V. Kristen с соавт. доказано, что для ATTR(wt)- и ATTR(mt)-амилоидоза наиболее характерен очаговый вариант отложения амилоидных масс в интерстиции, в то время как для AL-амилоидоза – перичеллюлярный тип вокруг кардиомиоцитов. При этом количество амилоидных масс было больше при ATTR(wt)- и ATTR(mt)-амилоидозе по сравнению с AL-амилоидозом, хотя достоверных различий получено не было [15].

В соответствии с исследованием Barbara Kieninger с соавт. 83% биоптатов у пациентов с ATTR-амилоидозом характеризовались только отложениями амилоида в интерстиции без депозитов в сосудистой стенке, в то время как 72% пациентов с AL-амилоидозом имели амилоидные массы и в интерстиции, и в стенке сосудов. Эти результаты аналогичны тем, о которых сообщали Smith T.J. [16] и Crotty T.B. [17]. У пациентов с ATTR-амилоидозом отложения амилоида в интерстиции имели очаговый характер в 48% случаев, в 21% наблюдений имел место перичеллюлярный характер отложений вокруг кардиомиоцитов и в 31% случаев – смешанный. Кроме того,

Кораксан



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹

Улучшает прогноз при ХСН¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

[illegible]

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)



Материал предназначен для специалистов.
АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7.
Тел.: +7 495 9370700

было обнаружено, что больные с AL-амилоидозом имеют большее количество амилоида (III степени в 43% случаев) по сравнению с ATTR (III степени в 29% образцов). Описанная морфологическая структура может объяснить гораздо лучший прогноз у больных с транстиретиновым амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом [6, 18, 19]. Larsen B. T. с соавт. также изучили аутопсийный материал 108 пациентов с амилоидозом сердца и проанализировали связь определенной морфологической картины с типом амилоидоза. Так, очаговое отложение амилоида в интерстиции вокруг клеток чаще выявляется при ATTR(wt)-амилоидозе, в то время как диффузные отложения амилоидных масс в интерстиции вокруг клеток и в стенках артерий и вен наиболее характерны для AL-амилоидоза [5].

В представленных нами случаях наблюдается типичное для ATTR(wt)-амилоидоза очаговое отложение амилоида в миокарде, при этом в 97% случаев амилоид располагается в интерстиции вокруг кардиомиоцитов, в 3% случаев исключительно вокруг сосудов.

Таким образом, по результатам проведенного исследования у каждого 5-го больного ХСН различной степени выраженности в когорте пациентов старческого возраста и долгожителей обнаружены отложения амилоида в миокарде. Амилоидные депозиты выявлены преимущественно у женщин (83%), что связано с более низкой продолжительностью жизни лиц мужского пола. Подтвердить ATTR(wt)-амилоидоз позволили старческий возраст, отсутствие семейного анамнеза, характерная морфологическая картина в виде очаговых масс амилоида, локализованных преимущественно в интерстиции миокарда, и иммуногистохимическое выявление транстиретина в массах амилоида. Полученные данные не позволили доказать связь выявленных амилоидных депозитов с наличием СН ввиду недостаточного числа пациентов с ATTR(wt). Необходимы дальнейшие исследования для анализа ассоциации количества амилоидных отложений с толщиной стенок ЛЖ и с тяжестью ХСН с включением большего числа пациентов не только старческого, но и пожилого возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borgger MA, Borggreffe M, Cecchi F et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35 (39):2733–79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284
2. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2015; CIRCULATIONAHA. 115.018852. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 115.018852
3. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des*. 2008;14 (30):3219–30.
4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet*. 2016;387 (10038):2641–54. DOI:10.1016/S0140-6736 (15) 01274-X
5. Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S, Fayyaz AU, Theis JD, Vrana JA et al. Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. *Histopathology*. 2016;68 (5):648–56. DOI:10.1111/his. 12793
6. Kieninger B, Eriksson M, Kandolf R, Schnabel PA, Schönland S, Kristen AV et al. Amyloid in endomyocardial biopsies. *Virchows Archiv*. 2010;456 (5):523–32. DOI:10.1007/s00428-010-0909-5
7. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68 (2):161–72. DOI:10.1016/j. jacc. 2016.03.596
8. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha²-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008;40 (3):232–9. DOI:10.1080/07853890701842988
9. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;75 (4):618–23.
10. Гусельникова В. В., Кирик О. В., Федорова Е. А., Шавловский М. М., Гудкова А. Я., Коржевский Д. Э. Быстрый способ окраски амилоида Конго красным для световой и флуоресцентной микроскопии. *Морфология*. 2016;149 (2):84–8. [Gusel»nikova V. V., Kirik O. V., Fyodorova Ye. A., Shavlovskiy M. M., Gudkova A. Ya., Korzhevskiy D. E. Rapid method of the amyloid staining with congo red for light and fluorescence microscopy. *Morfologiya*. 2016, 149 (2):84–88.]
11. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM et al. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21 (4):221–4. DOI:10.3109/13506129.2014.964858
12. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23 (4):209–13. DOI:10.1080/13506129.2016.1257986
13. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *British Journal of Haematology*. 2013;161 (4):525–32. DOI:10.1111/bjh. 12286
14. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Clinical perspective. *Circulation*. 2016;133 (24):2404–12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 116.021612
15. Kristen AV, Brokbals E, aus dem Siepen F, Bauer R, Hein S, Aurich M et al. Cardiac amyloid load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68 (1):13–24. DOI:10.1016/j. jacc. 2016.04.035
16. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 1984;59 (8):547–55.
17. Crotty TB, Li CY, Edwards WD, Suman VJ. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovasc Pathol*. 1995;4 (1):39–42.
18. Hoyer C, Angermann CE, Knop S, Ertl G, Störk S. Kardiale amyloidose. *Medizinische Klinik*. 2008;103 (3):153–60. DOI:10.1007/s00063-008-1022-2
19. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):178–84.

Материал поступил в редакцию 11/07/2017