

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K701>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА С ПРОЯВЛЕНИЯМИ СЕРОНЕГАТИВНОГО АРТРИТА

В.А. Мареева<sup>1,2</sup>, А.А. Клименко<sup>2</sup>, Э.Р. Москалец<sup>1</sup>, П.А. Глазунов<sup>1</sup>, Н.А. Шостак<sup>2</sup>, Е.В. Жилиев<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117321 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Контакты:** Варвара Андреевна Мареева [m.varvara07@yandex.ru](mailto:m.varvara07@yandex.ru)

**Введение.** Описано клиническое наблюдение пациента 80 лет с клинико-инструментальными проявлениями амилоидоза, вызванного отложением немутантного («дикого типа») транстиретина (Amyloidosis «wild type» TransThyRetin, ATTRwt). Особенностью данного случая стало постановка диагноза амилоидоза одновременно с выявлением симметричного полиартрита.

**Цель работы** – представление примера успешной диагностики и своевременного лечения ATTRwt-амилоидоза.

**Материалы и методы.** Пациент К. 80 лет обратился к ревматологу в амбулаторном порядке с жалобами на слабость и боль в мышцах верхних и нижних конечностей, припухлость и болезненность обоих лучезапястных суставов, с проявлениями множественных туннельных синдромов (локтевого канала, каналов Гийона, двустороннего синдрома запястных каналов). Кроме того, в анамнезе у пациента имеется поражение сердца, проявляющееся гипертрофией левого желудочка, пароксизмальной формой фибрилляции–трепетания предсердий, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, нарушением внутрижелудочковой проводимости и уменьшением вольтажа зубцов комплекса QRS. Из-за наличия сердечных проявлений наряду с нейропатией у пациента заподозрен ATTR-амилоидоз.

**Результаты.** Полинейропатия подтверждена результатами электронейромиографии. Иммуноглобулиновый амилоидоз (AL- (immunoglobulin Light chain) Amyloidosis) исключен в связи с отсутствием моноклональных белков в крови. Диагноз ATTRwt-амилоидоза установлен без проведения биопсии по результатам сцинтиграфии с меченым технецием-99m пирофосфатом. Интенсивное накопление радиофармпрепарата зафиксировано в миокарде левого желудочка. Обследование также подтвердило наличие полиартрита, проявлявшегося повышенным накоплением синовиальной жидкости в обоих лучезапястных, плечевых и коленных суставах, а также в области I плюсне-фалангового сустава слева. Наследственный характер ATTR-амилоидоза исключен на основании результатов генетического анализа, не выявившего мутаций в гене транстиретина. Особенность данного случая – развитие симметричного полиартрита на фоне манифестации амилоидоза. Пациенту инициирована патогенетическая терапия тафамидисом. Артрит регрессировал после начала лечения метотрексатом.

**Заключение.** Транстиретиновый амилоидоз – это хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, обусловленное образованием и отложением амилоидных фибрилл, сформированных на основе мономеров транстиретина. Разнообразие тропности амилоида к различным органам и тканям обуславливают его фенотипическую гетерогенность, что затрудняет раннюю постановку диагноза. Однако обнаружение симптомов «красных флагов», сигнализирующих о наличии ATTR-амилоидоза, может сократить время инициирования специфической терапии, способствуя улучшению качества жизни пациента.

**Ключевые слова:** амилоидоз, амилоидная нейропатия, транстиретиновый амилоидоз, транстиретин, синдром карпального канала, системный сенильный амилоидоз, радиофармпрепарат, тафамидис, радионуклеидная визуализация, качество жизни

**Для цитирования:** Мареева В.А., Клименко А.А., Москалец Э.Р. и др. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с проявлениями серонегативного артрита. Клиницист 2023;17(4):42–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K701>

## A clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis

V.A. Mareeva<sup>1,2</sup>, A.A. Klimenko<sup>2</sup>, E.R. Moskalets<sup>1</sup>, P.A. Glazunov<sup>1</sup>, N.A. Shostak<sup>2</sup>, E.V. Zhilyaev<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Varvara Andreevna Mareeva *m. varvara07@yandex.ru*

**Introduction.** A clinical case of an 80-year-old patient with clinical and instrumental manifestations of amyloidosis caused by the deposition of non-mutant ("wild type") transthyretin (Amyloidosis "wild type" TransThyRetin, ATTRwt) is described. A special feature of this case was the diagnosis of amyloidosis at the same time as the identification of symmetrical polyarthritis.

**Aim.** To present an example of successful diagnosis and timely treatment of ATTRwt amyloidosis.

**Materials and methods.** Male patient (80 years old) consulted a rheumatologist in an outpatient clinic with complaints of weakness and pain in the muscles of the upper and lower extremities, swelling and soreness of both wrist joints; with manifestations of multiple tunnel syndromes (ulnar canal, Guyon canals, bilateral carpal tunnel syndrome). In addition, the patient had a heart involvement which appeared as left ventricle hypertrophy, paroxysmal form of atrial fibrillation, chronic heart failure with preserved ejection fraction, intraventricular conduction defect and low QRS voltage. Due to the presence of cardiac manifestations along with neuropathy, transthyretin amyloidosis was suspected.

**Results.** Polyneuropathy was confirmed by the results of electroneuromyography. AL-amyloidosis (immunoglobulin Light chain Amyloidosis) is excluded due to the absence of monoclonal proteins in the blood. The diagnosis was confirmed by the results of scintigraphy with labeled technetium-99m pyrophosphate. Intensive accumulation of radiopharmaceutical was detected in the myocardium of the left ventricle. The study also confirmed the presence of polyarthritis, manifested by increased accumulation, in the area of the I metatarsophalangeal joint on the left, both wrist, shoulder and knee joints. The hereditary nature of ATTR amyloidosis was excluded by the results of genetic analysis, which did not reveal mutations in the transthyretin gene. The singularity of this case was in development of a symmetrical polyarthritis during amyloidosis manifestation. Pathogenetic therapy with tafamidis was initiated. Arthritis regressed after starting treatment with methotrexate.

**Conclusion.** Transthyretin amyloidosis is a chronic progressive life-threatening disease caused by the formation and deposition of transthyretin-derived amyloid fibrils. The variety of amyloid tropicity to various organs and tissues leads to it phenotypic heterogeneity, which makes it difficult to make a diagnosis on early stages. However, the detection of "red flags" symptoms signaling the presence of transthyretin amyloidosis can shorten the time before initiation of targeted treatment, contributing to the improvement of the patient's quality of life.

**Keywords:** amyloidosis, amyloid neuropathies, transthyretin amyloidosis, transthyretin, carpal tunnel syndrome, senile systemic amyloidosis, radiopharmaceutical, tafamidis, radionuclide imaging, quality of life

**For citation:** Mareeva V.A., Klimenko A.A., Moskalets E.R. A clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(4):42–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K701>

### Введение

Амилоидоз — это стромально-сосудистое нарушение белкового обмена, характеризующееся отложением в стенках сосудов и тканях белково-полисахаридного комплекса (амилоида), что приводит к их атрофии, ишемии, склерозу и дальнейшей функциональной недостаточности. В основу современной классификации амилоидоза Всемирной организации здравоохранения положен принцип специфичности основного белка амилоида [1]. Клиническая картина различных вариантов амилоидоза различается ввиду отличий в тропности отложений амилоида к отдельным органам и тканям.

Значительная часть случаев транстиретинового амилоидоза (TransThyRetin Amyloidosis, ATTR) вызвана отложением сформированного мономерами транстиретина (TRR) амилоида, который, в свою очередь,

может быть как мутантным (m), так и нормальным, или «дикого типа» (wild type, wt), белком. В последнем случае говорят об амилоидозе, вызванном отложением немутантного TRR (ATTRwt-амилоидоз). Наиболее частой формой наследственного амилоидоза с ауто-сомно-доминантным типом передачи является ATTRm-амилоидоз [2], который в прошлом называли старческим (сенильным), так как его частота экспоненциально нарастает с возрастом. По данным аутопсий отложения TRR-амилоида в миокарде выявляют у 25 % лиц в возрасте 80 лет и старше [3]. Клинически же ATTRwt-амилоидоз диагностируют намного реже. Суммарная встречаемость всех форм амилоидоза оценивается как 47 случаев на 100 тыс. населения [4].

**Цель работы** — продемонстрировать пример успешной диагностики и своевременного лечения ATTRwt-амилоидоза.

### Описание случая

**Пациент К.,** 81 год, в феврале 2023 г. был осмотрен ревматологом на амбулаторном приеме. Жаловался на слабость и боль в мышцах бедер с улучшением после физической активности, ограничение объема движений левого плечевого сустава, слабость и боль преимущественно в медиальных частях обеих кистей (в области IV и V пальцев). Боль возникала по ночам, в зависимости от положения рук, а также при нагрузке на сгибатели пальцев. При осмотре определялась припухлость и значительная болезненность обоих лучезапястных суставов, тест «поперечного сжатия» левой кисти положителен. Симптомы Тинеля и длительного пальцевого сдавления были положительными над запястными каналом и каналом Гийона справа.

Боль в кистях беспокоила пациента с января 2023 г., а слабость и боль в мышцах бедер — с декабря 2022 г. Для уточнения локализации воспалительного процесса и исключения теносиновита и артрита, в том числе эрозивного, пациент был направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ) кистей рук. При МРТ левой кисти выявлен остеоартроз I-го запястно-пястного сустава с отеком капсулы и умеренным выпотом в полость сустава, умеренно выраженный остеоартроз I-го пястно-фалангового сустава, признаки минимально выраженного теносиновита сгибателей I и V пальцев, а также умеренный отек мышц и жировой клетчатки в области тенара. Справа определялся умеренно выраженный остеоартроз I-го пястно-запястного и пястно-фалангового суставов, тендинит длинного и короткого сгибателей IV пальца на уровне выхода из карпального канала запястья, а также признаки умеренно выраженного теносиновита длинного и короткого разгибателей запястья, сгибателей I и V пальцев.

Пациент наблюдается по поводу постоянной формы трепетания—фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) IIА стадии II функционального класса, атриовентрикулярной блокады I степени, блокады правой ножки пучка Гиса, дислипидемии, кальцинированного сочетанного аортального порока, артериальной гипертензии II стадии, бессимптомной гиперурикемии и хронической болезни почек (ХБП) 3б стадии. Пациент перенес стентирование коронарных артерий (передняя межжелудочковая ветвь, огибающая артерия, правая коронарная артерия) в 2007 г., повторное стентирование (заднебоковая ветвь правой коронарной артерии) в 2014 г. На момент обращения пациент получал следующие препараты: 2,5 мг аписабана (2 раза в сутки), 50 мг валсартана + сакубитрила (2 раза в сутки), 10 мг дапаглитфлозина, 100 мг аллопуринола, 40 мг аторвастатина, 10 мг амлодипина, 25 мг кветиапина, 1,5 мг ривастигмина (все 2 раза в сутки).

С 2021 г. наблюдался неврологом по поводу эпизодов слабости и головокружения.

В анализах крови обращали на себя внимание повышение креатинина до 123 мкмоль/л и гиперурикемия

(табл. 1). Результаты инструментального обследования приведены на рис. 1 и в табл. 2.

При осмотре у пациента диагностирован синдром кубитального канала, туннельные синдромы запястных каналов, в связи с чем проведена локальная инъекционная терапия — введение 14 мг в разведении 1 : 20 триамцинолона ацетонида (кеналога) в дистальную часть локтевого канала и энтезы передней поверхности внутреннего надмыщелка правого плеча. После процедуры боль в правой руке прекратилась, однако через 2 нед вновь стала нарастать и по прошествии месяца стала сильнее исходного уровня. После инъекции 16 мг в разведении 1 : 20 триамцинолона ацетонида в запястные каналы и каналы Гийона отмечен выраженный положительный, но неполный эффект: боль сохранялась в области лучезапястных суставов.

В апреле 2023 г. пациента проконсультировал невролог. Проведена электронейромиография, выявившая признаки аксональной полинейропатии. По данным ультразвукового сканирования локтевых и срединных нервов определялись признаки негрубого увеличения площади поперечного сечения локтевых нервов на уровне локтевого канала (см. табл. 2)

В июне 2023 г. усилилась боль в кистях, особенно по ночам. Ввиду наличия множественных туннельных синдромов (локтевого канала, запястных каналов, каналов Гийона), аксональной полинейропатии, нарушений проводимости сердца, ХСН с сохраненной ФВ заподозрен ATTR-амилоидоз. Для подтверждения диагноза, а также для исключения полиартрита как причины туннельных синдромов проведена сцинтиграфия тела с пирофосфатом, меченым технецием-99m ( $Tc-99m$ ) (рис. 2). Отмечено интенсивное (3-й степени) накопление радиофармпрепарата (РФП) в миокарде ЛЖ (рис. 3). Коэффициент накопления в области сердца в сравнении с контрольной областью составил 1,78, что позволило с уверенностью диагностировать амилоидную миокардиопатию. Кроме того, накопление по синовиальному типу определялось в области лучезапястных, плечевых и коленных суставов, а также в области I плюснефалангового сустава слева (см. рис. 2).

Иммуноэлектрофорез с иммунофиксацией белков не выявил моноклонального белка в крови, что дало основание отвергнуть иммуноглобулиновый амилоидоз (AL-(immunoglobulin Light chain) Amyloidosis) и таким образом диагностировать ATTR-амилоидоз.

Проведенное генетическое исследование не выявило патогенных вариантов в экзонах 1-го — 4-го гена TRR, что подтвердило диагноз ATTRwt-амилоидоза, вызванного отложением мономеров немутированного TRR.

Припухлость и болезненность лучезапястных и локтевых суставов, результаты сцинтиграфии позволили также предположить диагноз серонегативного ревматоидного артрита. Была инициирована терапия метотрексатом в дозе 15 мг подкожно еженедельно и проведены повторные инъекции триамцинолона ацетонида в запястные

Таблица 1. Динамика показателей лабораторных исследований пациента К.

Table 1. Dynamics of indicators of laboratory tests of patient K.

Исследование Test	Референсный интервал Reference interval	Дата исследования Date of the study			
		30.01.23	20.02.23	27.04.23	31.07.23
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	<5	4,52	—	0,33	3,23
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	59–104	123	—	136	132
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, mmol/l	240–470	370	—	—	—
BNP, пг/мл BNP, pg/ml	0,00–100,00	149,5	—	—	91,0
Ревматоидный фактор, Ед/мл Rheumatoid factor, Units/ml	0,00–30,00	—	—	1,00	—
Суточный кальций в моче, ммоль/24 Daily calcium in urine, mmol/24	<7,5	—	1,89	—	—
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	15,0–68,3	—	59,1	—	—
АЦЦП, Ед/мл anti-CCP, Units/ml	0,00–5,00	—	—	<0,50	—
СОЭ, мм/час ESR, mm/hour	2–20	12	—	7	—

**Примечание.** BNP (B-Type Natriuretic Peptide) — натрийуретический пептид В-типа, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

**Note.** BNP — a B-type natriuretic peptide, anti-CCP — anti-cyclic citrullinated peptide, ESR — erythrocyte sedimentation rate.

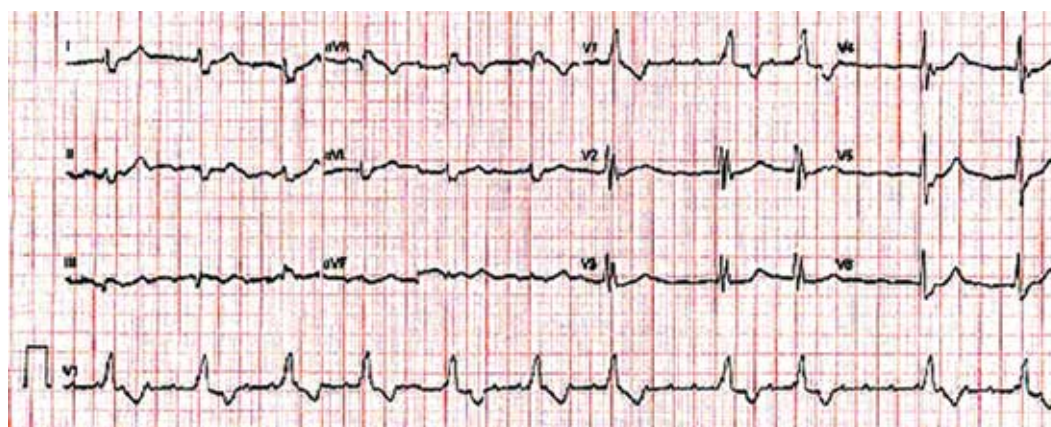


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента К.: ритм трепетания предсердий с разной степенью атриовентрикулярного проведения, блокада передней ветви левой ножки, правой ножки пучка Гиса, снижение вольтажа зубцов, удлинение интервала QT ( $QT_c = 518$  мс).  $QT_c$  — скорректированный интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений

Fig. 1. Electrocardiogram of patient K.: the rhythm of atrial flutter with varying degrees of atrioventricular conduction, blockade of the anterior branch of the left leg, right leg of the His bundle, decrease in the voltage of the teeth, prolongation of the QT interval ( $QT_c = 518$  ms). The  $QT_c$  — corrected QT interval adjusted for heart rate.

каналы. На фоне указанной терапии боли и припухлость в кистях, лучезапястных суставах полностью исчезли, и в период дальнейшего наблюдения не возобновлялись.

Через 4 дня после проведения сцинтиграфии появилась внезапная боль и значительная припухлость I плюснефа-

лангового сустава слева с распространением на тыл стопы. При осмотре: сустав припухший с выраженной гиперемией, резко болезненный при пальпации и дотрагивании. На основании типичной клинической картины диагностирована подагра — впервые возникший острый подагрический



Таблица 2. Данные инструментальных методов исследования пациента К.

Table 2. Data from instrumental methods of examination of patient K.

Исследование Test	Результат Result
Эхокардиография Echocardiography	Расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 42 мм, кальциноз аорты, аортального и митрального клапанов. Незначительный аортальный стеноз, регургитация: аортальная 1-й – 2-й степени, митральная 2-й степени. Дилатация полостей предсердий (левое предсердие: площадь 32 см <sup>2</sup> , объем 117 мл, индекс объема 56 мл/м <sup>2</sup> ; правое предсердие: площадь 26 см <sup>2</sup> , объем 82 мл, индекс объема 39 мл/м <sup>2</sup> ). Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ (задняя стенка ЛЖ – 13 мм, межжелудочковая перегородка – 12 мм), сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ 60 %) Dilation of the aorta at the level of the sinuses of Valsalva up to 42 mm, calcification of the aorta, aortic and mitral valves. Minor aortic stenosis, regurgitation: aortic 1 <sup>st</sup> –2 <sup>nd</sup> degree, mitral 2 <sup>nd</sup> degree. Dilation of the atrial cavities (left atrium: area 32 cm <sup>2</sup> , volume 117 ml, volume index 56 ml/m <sup>2</sup> ; right atrium: area 26 cm <sup>2</sup> , volume 82 ml, volume index 39 ml/m <sup>2</sup> ). Moderate LV myocardial hypertrophy (LV posterior wall – 13 mm, interventricular septum – 12 mm), preserved LV systolic function (PV 60 %)
Электронейромиография (ЭНМГ) Electroneuromyography (ENMG)	Амп. М-ответа п/л локтевого нерва – 10,2/6,9 мВ соответственно (N > 6 мВ). Амп. М-ответа п/л срединного нерва 6,8/5,5 мВ соответственно (N > 4 мВ). Амп. S-ответа п/л локтевого нерва 4,9/4,5 мкВ соответственно (N > 17 мкВ). Амп. S-ответа п/л срединного нерва 10,6/13,7 мкВ соответственно (N > 20 мкВ). Амп. S-ответа п/л лучевого нерва 4,6/7,9 мкВ (N > 15 мкВ). Скоростные параметры всех исследованных нервов в пределах нормы. Блоки проведения возбуждения, в т. ч. в типичных местах на уровне анатомических туннелей, не зарегистрированы. <b>Заключение:</b> Признаки аксональной полинейропатии. Убедительных ЭНМГ-данных о туннельной невропатии срединных, локтевых нервов не получено Amp. M-response of the r/l ulnar nerve – 10.2/6.9 mV, respectively (N > 6 mV). Amp. M-response of the r/l median nerve – 6.8/5.5 mV, respectively mV (N > 4 mV). Amp. S-response of the r/l ulnar nerve – 4.9/4.5 μV, respectively (N > 17 μV). Amp. S-response of the r/l median nerve – 10.6/13.7 μV, respectively (N > 20 μV). Amp. S-response of the p/l radial nerve – 4.6/7.9 μV (N > 15 μV). The speed parameters of all the studied nerves are within the normal range. Excitation blocks, including in typical places at the level of anatomical tunnels, have not been registered. <b>Conclusion:</b> Signs of axonal polyneuropathy. Convincing ENMG data on tunnel neuropathy of the median, ulnar nerves have not been obtained
Ультразвуковое сканирование локтевых и срединных нервов Ultrasound scanning of the ulnar and median nerves	Признаков умеренного увеличения площади поперечного сечения локтевых нервов на уровне локтевого канала больше справа, чем слева – 14 и 10 мм <sup>2</sup> (N < 8,5 мм <sup>2</sup> ). Убедительных ультразвуковых данных о невропатии срединных нервов на уровне карпального канала не получено There are more signs of a moderate increase in the cross-sectional area of the ulnar nerves at the level of the ulnar canal on the right than on the left – 14 and 10 mm <sup>2</sup> (N < 8.5 mm <sup>2</sup> ). Convincing ultrasound data on neuropathy of the median nerves at the level of the carpal canal have not been obtained

**Примечание.** Амп. – амплитуда, п/л – правый/левый, ЛЖ – левый желудочек, N – норма, М-ответ – мышечный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, ФВ – фракция выброса.

**Note.** Amp. – amplitude, r/l – right/left, LV – left ventricle, N – norm, M-response – muscle response, S-response – sensory response, PV – ejection fraction.

артрит I плюснефалангового сустава левой стопы. Иницирована терапия колхицином (1 мг, затем через час 0,5 мг, далее по 0,5 мг 2 раза в сутки) и нимесулидом (200 мг в сутки однократно, далее, при сохранении болевого синдрома, по 100 мг 2 раза в сутки вместе с рабепразолом 20 мг), на ее фоне боль и припухлость в области I плюснефалангового сустава значительно уменьшились.

Таким образом, на основании проведенного клинко-лабораторного исследования и результатов инструментальных данных установлен диагноз.

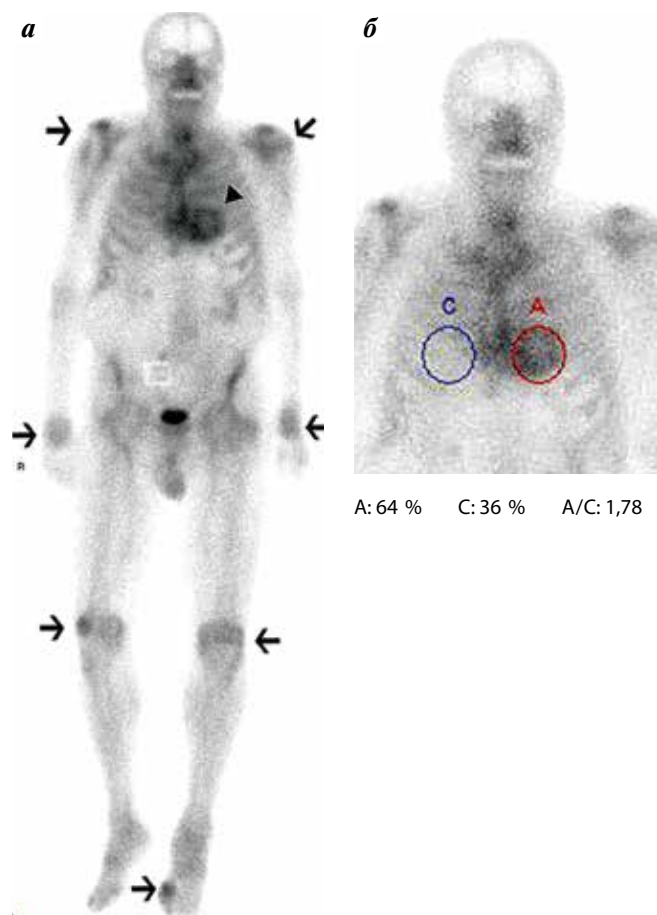
**Основное заболевание:** ATTRwt-амилоидоз; амилоидная кардиомиопатия, пароксизмальная форма фибрилляции

предсердий, вне пароксизма; двусторонний синдром запястных каналов; аксональная полинейропатия; полиартрит, ассоциированный с амилоидозом.

**Осложнение:** ХСН IIА; ФК II.

**Сопутствующие заболевания:** подагра, впервые разившийся острый артрит I плюснефалангового сустава слева.

Пациенту была начата патогенетическая терапия тафамидисом (61 мг по 1 капсуле в день, ежедневно). Кардиальная терапия продолжена в прежнем объеме – 5 мг аписабана (2 раза в сутки), 50 мг валсартана + сакубитрила (2 раза в сутки), 10 мг дапаглифлозина,



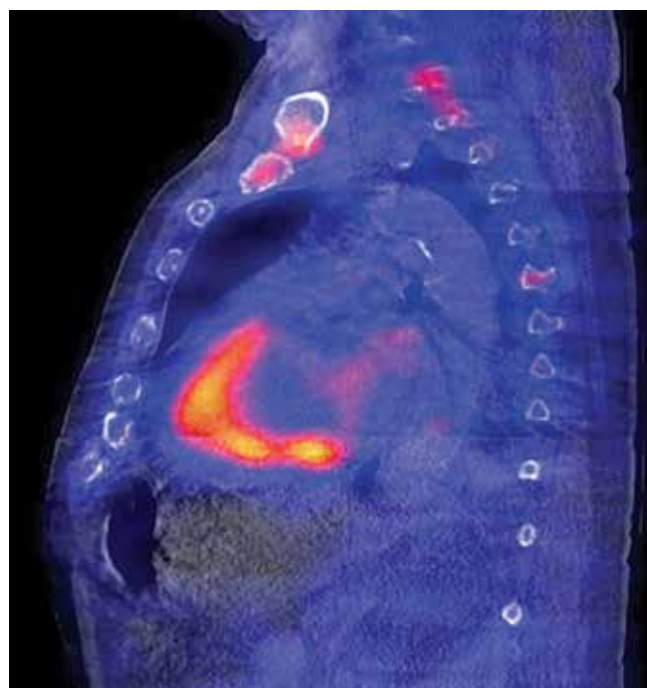
**Рис. 2.** Планарная скintiграфия тела пациента К. с пирофосфатом, меченным технециумом-99m: а — интенсивное (3-й степени) накопление радиофармпрепарата в миокарде левого желудочка (треугольный указатель). Повышенная фиксация препарата в области синовиальных оболочек плечевых, лучезапястных и коленных суставов, а также в области I плюснефалангового сустава слева (указаны стрелками); б — коэффициент накопления в проекции сердца в сравнении с контрлатеральной областью (А/С) равен 1,78. Процент накопления радиофармпрепарата в проекции сердца (А) и ребер (С) с контрлатеральной стороны

Fig. 2. Planar scintigraphy of patient K's body. with pyrophosphate labeled technetium-99m: a — intensive (3<sup>rd</sup> degree) accumulation of radiopharmaceutical in the myocardium of the left ventricle (triangular index). Increased fixation of the drug in the area of the synovial membranes of the shoulder, wrist and knee joints, as well as in the area of the 1<sup>st</sup> metatarsophalangeal joint on the left (indicated by arrows); б — the accumulation coefficient in the projection of the heart in comparison with the contralateral region (A/C) is 1.78. The percentage of accumulation of radiopharmaceutical in the projection of the heart (A) and ribs (C) from the contralateral side

100 мг аллопуринола, 40 мг atorвастатина, 10 мг амлодипина, 25 мг кветиапина, 1,5 мг ривастигмина — все по 2 раза в сутки. На фоне проводимой терапии пациент жалобы активно не предъявляет, суставы внешне не изменены, безболезненны; тест «поперечного сжатия» кистей отрицательный. Продолжает наблюдаться у терапевта, кардиолога и ревматолога.

### Обсуждение

Белок TRR ответственен за транспорт тироксина и ретинола в организме. Синтезируется преимущест-



**Рис. 3.** Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией пациента с меченным технециумом-99m пирофосфатом: повышенное накопление радиофармпрепарата в миокарде

Fig. 3. Single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography of a patient K. labeled with technetium-99m pyrophosphate: increased accumulation of radiopharmaceutical in the myocardium

венно в печени, а также (в меньшем количестве) в сосудистом сплетении желудочков головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаза [5]. Мутации в генах приводят к нестабильности тетрамерной структуры TRR и образованию амилоидных фибрилл, которые откладываются в различных органах и тканях. У лиц старших возрастных групп амилоид может формироваться и из мономеров немутантного TRR. Распространенность ATTRwt-амилоидоза, ранее называвшегося сенильным, значительно увеличивается с возрастом ( $p < 0,001$ ) [6]. Так, например, в исследовании Т. Sueyoshi и соавт. средний возраст пациентов с TRR-депозитами амилоида был статистически значимо выше, чем у пациентов с амилоидом иного типа: синдром запястного канала и стеноз поясничного канала наблюдались в возрасте  $70,4 \pm 9,1$  года против  $59,5 \pm 10,2$  года и  $71,9 \pm 7,6$  года против  $55,5 \pm 16,0$  года соответственно ( $p < 0,001$ ) [7].

ATTRwt-амилоидоз имеет системный характер, однако чаще ассоциируется с поражением сердца [8]. Наиболее распространенный признак поражения миокарда при ATTR-амилоидозе — необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ (более 12 мм) за счет отложения в ней амилоидных фибрилл [9]. Характерно развитие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие снижения эластичности и повышения жесткости стенок желудочков, приводящих к тяжелой диастолической

дисфункции. На электрокардиограмме выявляется низкий или нормальный вольтаж зубцов комплекса QRS, несмотря на увеличенную толщину стенки ЛЖ [10]. Поражение сердца обычно рассматривается как фенотип рестриктивной и/или гипертрофической кардиомиопатии [11]. Помимо этого часто поражается и проводящая система сердца в виде внутрижелудочковой, реже атриовентрикулярной и синоатриальной блокад.

Целый ряд внесердечных проявлений ATTRwt-амилоидоза может сопутствовать или предшествовать поражению сердца. Для улучшения диагностики в 2016 г. на основе данных публикаций и мнений экспертов предложены группы симптомов и состояний («красных флагов»), которые сигнализируют о возможном наличии у пациента ATTR-амилоидоза [12, 13]:

- признаки правосторонней сердечной недостаточности (например, гепатомегалия, асцит, отеки нижних конечностей);
- хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, особенно у мужчин;
- непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или бета-блокаторов;
- двусторонний синдром запястного канала;
- поясничный спинальный стеноз;
- спонтанный разрыв сухожилия бицепса;
- необъяснимые предсердные аритмии или заболевания проводящей системы/необходимость в кардиостимуляторе;
- нейропатия в семейном анамнезе;
- вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей вследствие нейрогенного мочевого пузыря, эректильная дисфункция, нарушение потоотделения);
- симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея, запоры, чередование диареи и запоров, тошнота/рвота);
- необъяснимая потеря веса;
- нарушение функции почек (протеинурия, ХБП);
- поражение глаз (помутнение стекловидного тела, глаукома, аномалии сосудов конъюнктивы, аномалии строения зрачков).

В случае с нашим пациентом присутствовало сразу несколько таких «флажков»: прогрессировала периферическая сенсомоторная нейропатия в виде слабости и болей в мышцах бедер; наблюдался двусторонний синдром карпального канала; в анамнезе была ХБП, эпизоды головокружения, а также поражение сердца, проявляющееся гипертрофией ЛЖ, пароксизмальной формой фибрилляции—трепетания предсердий, нарушением внутрижелудочковой проводимости и уменьшением вольтажа зубцов комплекса QRS.

Клиническая картина ATTRm-амилоидоза в целом похожа на вышеописанную. Однако отмечено, что чем раньше дебютирует ATTR-амилоидоз, тем более выражены симптомы полинейропатии и меньше

представлено поражение сердца. Поскольку ATTRm-амилоидоз манифестирует обычно в более молодом возрасте (около 90 % случаев до 80 лет), в его проявлениях, как правило, преобладает вовлечение нервной системы [14].

Нередко встречается форма AL-амилоидоза, при котором амилоид формируется из моноклональных легких цепей у пациентов с разнообразными моноклональными гаммапатиями. Поражение сердца при нем неотличимо от такового при ATTR-амилоидозе. Поражения периферической нервной системы также наблюдаются часто. Однако при AL-амилоидозе существенно чаще происходит накопление амилоида в печени, почках, кишечнике [15].

Согласно рекомендациям экспертного консенсуса диагноз ATTR-амилоидоза может быть установлен без проведения биопсии при исключении моноклональной гаммапатии в соответствии с алгоритмом неинвазивной диагностики амилоидоза сердца у пациентов при наличии у них характерных признаков амилоидоза по данным эхокардиографии или МРТ; накопления пиррофосфата в области миокарда 2-й или 3-й степени по данным планарной скintiграфии или коэффициента накопления 1,5 и выше в сравнении с контралатеральной стороной [16, 17].

Степень накопления РФП в миокарде определяется в сравнении с его накоплением в ребрах: 1-я степень — накопление меньше, чем в ребрах; 2-я степень примерно соответствует таковому в ребрах, 3-я степень превосходит накопление в ребрах. Показатель может быть определен при простом просмотре изображений.

Сравнительно недавно, единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, при которой исключается основной источник синтеза нестабильного TRR. Несмотря на то что выживаемость больных после трансплантации составляла 55,3 % [18], риски нарастания кардиологических симптомов не сокращались. Также возможно прогрессирующее поражение глаз и центральной нервной системы из-за локального синтеза TRR. Более того, есть ограничения в виде нехватки доноров и необходимости длительной иммуносупрессивной терапии. Альтернативной терапевтической стратегией стал прием препаратов-стабилизаторов тетрамера TRR. Тафамидис — единственный зарегистрированный препарат в РФ для лечения ATTR-амилоидоза. Он назначается как пациентам с подтвержденным наследственным характером амилоидоза, так и с ATTRwt-амилоидозом. Данные исследования M.S. Maurer и соавт. продемонстрировали снижение общей смертности и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, снижение прогрессирования функционального класса физической активности у пациентов с ATTR-амилоидозом при терапии тафамидисом по сравнению с плацебо [19].

Имеются также доказательства эффективности другого стабилизатора тетрамера TRR — дифлунизала,

а также комбинации доксицилина и тауроурсодезоксихолевой кислоты, вызывающей дестабилизацию амилоида, образующегося из белка TTR [6].

Особенностью обсуждаемого случая стало одновременное с постановкой диагноза амилоидоза выявление симметричного полиартрита, который изначально был расценен как ревматоидный. Однако полиартрит не соответствовал диагностическим критериям ревматоидного артрита ACR/EULAR (American College of Rheumatology – Американская коллегия ревматологов/ European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) 2010 г., и на фоне применения метотрексата в течение 3 мес. и после его отмены симптомы не рецидивировали.

При AL-амилоидозе с частотой 3–5 % описано развитие артропатии, которая в большинстве случаев имеет картину серонегативного ревматоидного артрита. Характерны двустороннее симметричное прогрессирующее поражение суставов, околосуставной остеопороз, эрозии и расширение суставной щели на рентгенограммах за счет амилоидной инфильтрации, что имитирует симптомы ревматоидного артрита. Однако считается, что симптомы являются результатом отложения амилоида в мягких тканях, а не воспаления синовиальной оболочки [7]. Фибриллы образованно-

го из TTR амилоида выявлялись в синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом [20]. Эрозивный артрит чаще обнаруживается у пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза [21]. Отложение деформированного амилоида наблюдается на хрящах пораженных остеоартритом суставов [22]. Таким образом, развитие серонегативного артрита в данном клиническом случае, вероятнее всего, является проявлением системного характера поражений при ATTRwt-амилоидозе.

### Заключение

Как известно, ATTR-амилоидоз – это прогрессирующее заболевание со смертельным исходом. Разнообразие неспецифических клинических проявлений, поздняя манифестация симптомов, отсутствие семейного анамнеза нередко приводят к увеличению времени до постановки верного диагноза. В наше время разработаны эффективные методы этиологической и патогенетической терапии, способные замедлить прогрессирование заболевания, повысить качество и продолжительность жизни пациентов. Поэтому более глубокое понимание проблемы, высокая осведомленность врачей в отношении данного заболевания чрезвычайно важны для ранней диагностики и инициирования терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24  
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
2. Galant N.J., Westermarck P., Higaki J.N. et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. Clin Sci (Lond) 2017;131(5):395–409. DOI: 10.1042/cs20160413
3. Cornwell G.G., Murdoch W.L., Kyle R.A. et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. Am J Med 1983;75(4):618–23. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90443-6
4. Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F. et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 2018;57(5):829–37. DOI: 10.1002/mus.26034
5. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Наследственный транстиретиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация. Эффективная фармакотерапия 2019;15(14):12–7. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-12-17  
Zinovyeva O.E., Safiulina E.I., Shcheglova N.C. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a new found amyloidogenic mutation. Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2019;15(14):12–7. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-12-17
6. Nuvolone M., Girelli M., Merlini G. Oral therapy for the treatment of transthyretin-related amyloid cardiomyopathy. Int J Mol Sci 2022;23(24):16145. DOI: 10.3390/ijms232416145
7. M'bappé P., Grateau G. Osteo-articular manifestations of amyloidosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012;26(4):459–75. DOI: 10.1016/j.berh.2012.07.003
8. Kyle R.A., Spittell P.C., Gertz M.A. et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. Am J Med 1996;101(4):395–400. DOI: 10.1016/S0002-9343(96)00229-X
9. Терешенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М. и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). Терапевтический архив 2022;94(4):584–95. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465  
Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive 2022;94(4):584–95. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465
10. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31
11. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008 29(2):270–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342



12. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21(1):5–9. DOI: 10.1111/jns.12153
13. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12(9):e006075. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
14. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. European Network for TTR-FAP (ATTReNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1):14–26. DOI: 10.1097/wco.000000000000002
15. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
16. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 – Evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26(6):2065–123. DOI: 10.1007/s12350-019-01760-6
17. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 – Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020;27(2):659–73. DOI: 10.1007/s12350-019-01761-5
18. Lachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E. et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346(23):1786–91. DOI: 10.1056/NEJMoa013354
19. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379(11):1007–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689
20. Clement C.C., Moncrieffe H., Lele A. et al. Autoimmune response to transthyretin in juvenile idiopathic arthritis. *JCI Insight* 2016;1(2):e85633. DOI: 10.1172/jci.insight.85633
21. Eyanson S., Benson M.D. Erosive arthritis in hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1983;26(9):1145–9. DOI: 10.1002/ART.1780260913
22. Akasaki Y., Reixach N., Matsuzaki T. et al. Transthyretin deposition in articular cartilage: a novel mechanism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(8):2097–107. DOI: 10.1002/art.39178

#### Вклад авторов

В.А. Мареева: сбор данных, обзор литературы, написание статьи, редактирование;  
 Е.В. Жилиев: прием, обследование пациента, инициирование терапии и наблюдение за пациентом; концепция и дизайн исследования, редактирование; окончательное утверждение рукописи;  
 П.А. Глазунов: прием, обследование, наблюдение за пациентом;  
 Э.Р. Москалец: проведение исследования (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией), формирование описания и заключения, предоставление изображений исследования;  
 Н.А. Шостак: концепция и дизайн исследования; окончательное утверждение рукописи;  
 А.А. Клименко: концепция и дизайн исследования; окончательное утверждение рукописи.

#### Authors' contributions

V.A. Mareeva: data collection, literature review, article writing, editing;  
 E.V. Zhilyaev: admission, examination of the patient, initiation of therapy and observation of the patient; concept and design of the study, editing; final approval of the manuscript;  
 P.A. Glazunov: admission, examination, patient monitoring;  
 E.R. Moskalets: conducting a study (single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography), forming a description and conclusion, providing images of the study;  
 N.A. Shostak: concept and design of the study; final approval of the manuscript;  
 A.A. Klimenko: concept and design of the study; final approval of the manuscript.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Мареева / V.A. Mareeva: <https://orcid.org/0000-0001-8302-6916>  
 А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Э.Р. Москалец / E.R. Moskalets: <https://orcid.org/0000-0002-0164-2422>  
 П.А. Глазунов / P.A. Glazunov: <https://orcid.org/0000-0001-8236-645X>  
 Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>  
 Е.В. Жилиев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие.

**Respect for patients' rights and bioethics rules.** The patient signed an informed consent.

Статья поступила: 22.12.2023. Принята в печать: 21.01.2024. Опубликовано онлайн: 31.01.2024.

Article received: 22.12.2023. Accepted for publication: 21.01.2024. Published online: 31.01.2024.