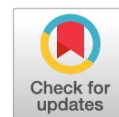


УДК 616-036.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ625774>

ТРАНСИРЕТИНОВЫЙ АМИЛОИДОЗ. ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

М.М. Шавловский^{1, 2}, А.Я. Гудкова^{2, 3}, О.И. Антимонova¹, А.Н. Крутиков^{2, 3}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия**Для цитирования:** Шавловский М.М., Гудкова А.Я., Антимонova О.И., Крутиков А.Н. Транстиретиновый амилоидоз. Основы патогенеза, диагностика, лечение, прогноз // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 1. С. 67–81. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ625774>

Рукопись получена: 01.02.2024

Рукопись одобрена: 05.03.2024

Опубликована online: 21.05.2024

Из 42 описанных к настоящему времени амилоидозов человека особый интерес представляет так называемый системный транстиретиновый амилоидоз, который включает наследственные формы (более 140 вариантов в соответствии с числом выявленных мутаций в гене транстиретина) и спорадическую форму без структурных изменений гена и белка. В обзоре суммированы современные представления о патогенезе транстиретинового амилоидоза. Рассмотрены симптоматика разных форм транстиретинового амилоидоза, вопросы ранней диагностики, дифференциальной диагностики (в том числе в группе амилоидозов), современной терапии и прогноза. Особое внимание уделено немутантной форме транстиретинового амилоидоза, так называемого старческого амилоидоза, который в значительной степени осложняет течение основных патологий в возрастной группе после 70 лет и все еще плохо диагностируется. Достаточно частая встречаемость немутантной формы транстиретинового амилоидоза заставляет рассматривать его как значимое для современного здравоохранения заболевание.

Ключевые слова: амилоидозы; системный транстиретиновый амилоидоз; немутантная форма транстиретинового амилоидоза; амилоидоз с мутационным повреждением транстиретина; транстиретин; амилоид; кардиомиопатии; семейная амилоидная полинейропатия; нейропатический наследственный транстиретиновый амилоидоз.

TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS. FUNDAMENTALS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, PROGNOSIS

Mikhail M. Shavlovsky^{1, 2}, Alexandra Ya. Gudkova^{2, 3}, Olga I. Antimonova¹, Alexander N. Krutikov^{2, 3}¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia**For citation:** Shavlovsky MM, Gudkova AY, Antimonova OI, Krutikov AN. Transthyretin amyloidosis. Fundamentals of pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis. *Medical Academic Journal*. 2024;24(1):67–81. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ625774>

Received: 01.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Published online: 21.05.2024

Among the 42 human amyloidoses described to date the so-called systemic transthyretin amyloidosis, which comprises hereditary forms (more than 140 variants in accordance with the number of identified mutations in the transthyretin gene) and a sporadic form without structural changes in the gene and the protein, is of particular interest. This review summarizes modern understandings of pathogenesis of transthyretin amyloidosis. The symptoms of different forms of transthyretin amyloidosis, issues of early diagnosis, differential diagnosis (including within the group of amyloidoses), advanced therapy and prognosis are considered. Special attention is given to the non-mutant form of transthyretin amyloidosis, the so-called senile amyloidosis, which significantly complicates the course of underlying pathologies in the age group older than 70 years and is still poorly diagnosed. A quite high occurrence of non-mutant form of transthyretin amyloidosis makes it to be considered as a socially significant disease.

Keywords: amyloidoses; systemic transthyretin amyloidosis; non-mutant form of transthyretin amyloidosis; amyloidosis with mutational damage of transthyretin; transthyretin; amyloid; cardiomyopathies; familial amyloid polyneuropathy; neuropathic hereditary transthyretin amyloidosis.

Амилоидозы как самостоятельная группа заболеваний впервые были описаны во второй половине XIX в. [1, 2]. В те времена речь шла об одном типе амилоидоза — вторичном системном пора-

жении, связанном с воспалением. Значительно позже к группе амилоидозов были отнесены другие сходные патологии, поражающие как нервную систему, так и висцеральные органы.

Список сокращений

ATTR-амилоидоз — транстиретиновый амилоидоз; ATTRwt-амилоидоз — амилоидоз без мутаций в гене транстиретина; ATTRv-амилоидоз — амилоидоз с мутационным повреждением транстиретина; AL-амилоидоз — легочечевой амилоидоз; THAOS, Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey — международный регистр пациентов с транстиретиновым амилоидозом; XCH — хроническая сердечная недостаточность; ИГ — иммуноглобулины; MGUS, Monoclonal gammopathy of undetermined significance — моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

В настоящее время группа амилоидозов включает 42 нозологические единицы [3–5]. Все амилоидозы характеризуются сходным патогенетическим механизмом, связанным с формированием особой субстанции — амилоида, представляющего собой сложный комплекс, главный компонент которого — способный к фибриллогенезу белок. Помимо главного белка в состав тканевого амилоида входят иммуноглобулины (ИГ), протеоглики, сывороточный амилоид Р и другие компоненты [6]. Обозначение амилоидоза отражает название главного белка, формирующего основу амилоида. К настоящему времени известны 42 белка человека, способные формировать амилоид. Соответственно, на данный момент существует столько же нозологических единиц — амилоидозов. Среди амилоидозов выделяют нейродегенеративные, системные и локализованные. Наиболее известным нейродегенеративным амилоидозом является болезнь Альцгеймера. К значимым для современного здравоохранения следует отнести также локальный амилоидоз поджелудочной железы при диабете типа 2, так как в настоящее время заболеваемость диабетом постоянно возрастает [7]. Из системных амилоидозов наиболее важными в настоящее время считают легкоцепевой и транстиретиновый амилоидозы (AL- и ATTR-амилоидозы). Эти заболевания, хотя и редкие, поражают среднюю возрастную группу населения, протекают достаточно тяжело и, как правило, имеют очень плохой прогноз.

Можно утверждать, что разработка современного представления об основах патогенеза амилоидозов и роли отдельных белков в возникновении этих заболеваний начинается со второй половины XX в. Один из первых описанных наследственных системных амилоидозов — ATTR-амилоидоз. Основные механизмы амилоидогенеза вообще и ATTR-амилоидоза в частности были установлены на примере прионных заболеваний и подтверждены многими исследованиями амилоидогенеза *in vitro* [8–10].

Общая характеристика различных форм транстиретинового амилоидоза

Наследственный ATTR-амилоидоз впервые был описан в 1952 г. под названием семейная амилоидная полинейропатия [11]. Семейный характер указывал на роль генетических факторов в развитии заболевания. Болезнь соответствовала всем признакам наследственной патологии. Действительно, впоследствии было обнаружено, что у пациентов с семейной амилоидной полинейропатией в плазме крови циркулирует белок (транстиретин) с измененной структурой. Белок транстиретин был идентифицирован в 1942 г. [12].

Прежнее название — преальбумин — этот белок получил, так как при электрофорезе мигрировал к аноду впереди сывороточного альбумина. Название «транстиретин» белку было присвоено соответственно его физиологической активности. В плазме крови он транспортирует гормоны щитовидной железы и, как потом было установлено, насыщенный витамином А небольшой ретинол-связывающий белок. Таким образом, для транстиретины характерна транспортная функция, однако сам по себе он жизненно не критичен. В то же время мутации гена этого белка способствуют образованию транстиретины с изменениями, которые облегчают формирование фибриллярных структур с исходом в амилоид.

Транстиретин представляет собой консервативный белок и кодируется геном, расположенным в хромосоме 18 (18q11.2-12.1), который состоит из 4 экзонов и 5 интронов. Зрелый белок представляет собой гомотетрамер из небольших субъединиц с молекулярной массой 14 кДа, состоящих из 127 аминокислотных остатков [13]. Молекулярная масса тетрамера 55 кДа. Каких-либо значимых структурных особенностей транстиретины не имеет. Синтезируется транстиретин главным образом в печени, небольшие количества образуются в хороидальном сплетении и в сетчатке глаза. Транспортируемые транстиретином компоненты оказывают влияние на стабильность четвертичной структуры белка, усиливая межсубъединичные взаимодействия. Поэтому удаление переносимых компонентов способствует диссоциации транстиретины на мономеры. Диссоциация тетрамера имеет отношение к способности к фибриллогенезу. Немутантный транстиретин образует *in vitro* фибриллы только в экстремальных условиях, при pH 2,0–4,5. В свою очередь мутантные формы транстиретины легко диссоциируют и формируют фибриллы — основу амилоида — в физиологических экспериментальных условиях.

К настоящему времени известно 140 мутаций гена транстиретины (<http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php>). Большинство мутаций фибриллогенны. Наиболее частая мутация, выявляемая в разных регионах мира, соответствует замене метионина на валин в положении 30 зрелого белка (Val30Met или V30M, в дальнейшем будет использована трехбуквенная аббревиатура). В США среди афроамериканцев наиболее часто встречается патогенная мутация Val122Ile (замена валина на изолейцин в положении 122) [14]. Интересен тот факт, что природа мутации отражается на течении амилоидоза. По клиническим проявлениям различают мутации, приводящие к преимущественному поражению нервной системы, миокарда и других тканей. Так, например, у лиц с наиболее часто встречающейся мутацией

Val30Met амилоид преимущественно формируется в разных отделах нервной системы, поэтому прежде всего у пациентов выявляются симптомы поражения периферических нервов и автономной нервной системы [15]. Полинейропатия чаще всего является первым признаком развития ATTR-амилоидоза. При этом прогрессирование заболевания сопровождается поражением миокарда, что влечет за собой резкое ухудшение прогноза. Характерная для афроамериканцев мутация Val122Ile в первую очередь способствует отложению амилоида в миокарде с развитием тяжелой рестриктивной кардиомиопатии [16]. Другие мутации проявляются разной степенью поражения нервной системы и миокарда [14]. У носителей мутации Thr60Ala (замена треонина на аланин в положении 60) заболевание протекает по смешанному фенотипу с поражением нервной системы, миокарда и желудочно-кишечного тракта. До сих пор не существует какого-либо удовлетворительного объяснения, по каким причинам разные структурные варианты транстиретина обладают определенным тропизмом в отношении амилоидогенеза. Действительно, по фибрилlogenности *in vitro* разные варианты белка отличаются, но это не объясняет их тропности. В какой-то степени можно связать тропность некоторых вариантов при локальных ATTR-амилоидозах с особенностями синтеза вне печени. Однако это тоже лишь предположение. Другое возможное объяснение тропизма заключается в разной способности вариантов белка подвергаться ограниченному протеолизу [17], который может провоцировать начало амилоидогенеза. Этот процесс может зависеть от активности тканевых протеаз.

Генетически детерминированный ATTR-амилоидоз наследуется по аутосомно-доминантному типу. Отличительная особенность ATTR-амилоидоза — популяционное различие в пенетрантности у носителей одной и той же мутации. Так, например, в Португалии практически у всех носителей мутации Val30Met развивается амилоидная полинейропатия, которая часто предшествует поражению миокарда. В Швеции эта же мутация клинически проявляется гораздо реже, более чем у 30 % носителей амилоидоз не развивается (наблюдения до 90-летнего возраста). Оценка пенетрантности зависит от средней продолжительности жизни в конкретном регионе, так как начало заболевания проявляется достаточно поздно. В связи с этим чем больше продолжительность жизни, тем выше вероятность развития наследственного амилоидоза. Особое значение возраст приобретает при ненаследственном ATTR-амилоидозе (ATTRwt-амилоидозе) [18], причина развития которого все еще остается загадкой. Сравнительно позднее развитие ATTR-

амилоидоза указывает на особые условия запуска процесса. Известно, что такие тяжелые амилоидозы, как прионные заболевания, часто характеризуются длительным латентным течением, что, вероятно, связано с механизмами прионизации и обусловлено медленным возникновением зародышей фибриллярных структур. При других амилоидозах возможен тот же механизм с длительным латентным периодом, в результате чего истинное начало амилоидогенеза достаточно долго не проявляется клинически, симптоматика появляется только на стадиях формирования гистологически определяемых скоплений амилоида. Интересная особенность ATTR-амилоидоза — наблюдаемая в португальских семьях генетическая антисипация с усилением по материнской линии [19]. Причина такого явления пока не установлена. Возможен эффект, сходный с генетическим импринтингом.

В наших работах были получены сведения о распространенности наследственного ATTR-амилоидоза в группе больных рестриктивными кардиомиопатиями в Санкт-Петербурге. Были выявлены мутации в гене транстиретина у трех пациентов из 270 обследованных (кардиомиопатии) [20]. Спектр мутаций представлен в работе [21]. Особое внимание уделено Val30Met- и ATTRwt-амилоидозам, приводится история болезни пациентки с Val30Met-амилоидозом [22]. Собственные наблюдения по клинике и диагностике ATTRwt-амилоидоза представлены в работах [23–25].

Клинические проявления ATTR-амилоидоза

Симптоматика амилоидозов до развернутой клинической картины настолько разнообразна и имитирует другие виды патологии, что диагностика, особенно ранняя, во многих случаях весьма сложна. Тем более что у врачей часто нет должной настороженности в отношении этих заболеваний. Среднее время от появления симптоматики до постановки диагноза при, например, ATTRwt — около 5 лет.

В зависимости от преобладающей клинической симптоматики выделяют 4 клинических фенотипа ATTR-амилоидоза (данные крупнейшего международного регистра пациентов THAOS, Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey, включающем на 2022 г. более 5000 пациентов; частота фенотипов приведена на момент включения в регистр [26]):

1. Преимущественно неврологический фенотип — основная часть пациентов с не-Val30Met и Val30Met — раннее начало. В Европе среди пациентов с ATTRwt — 0,4 %.
2. Преимущественно кардиальный фенотип. В Северной Америке и Европе основная масса

- пациентов с таким фенотипом — это пациенты с ATTRwt, а также до 10 % — пациенты с ATTRv с так называемыми кардиальными мутациями (Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala и Ile68Leu).
3. Смешанный (кардио-неврологический) фенотип в Европе представлен пациентами с ATTRwt (12,8 %) и ATTRv (до 20 %) (не-Val30Met, Val30Met — раннее начало, Val30Met — позднее начало).
 4. Неклассифицируемый фенотип — пациенты с клинической картиной, не соответствующей ни одной из перечисленных категорий. В Европе среди пациентов с ATTRwt данный фенотип составляет 0,9 % [27].

Неврологический фенотип

Впервые выявленная 70 лет тому назад транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия в настоящее время обозначается как нейропатический наследственный транстиретиновый амилоидоз [19]. Возраст начала манифестации полинейропатии — 20–70 лет, прогрессирование медленное — в течение 10–20 лет.

Основное проявление поражения периферической нервной системы — сенсо-моторная полинейропатия: боли в дистальных отделах конечностей, парестезии, жжение кожи пальцев, нарушение температурной, поверхностной болевой и глубокой чувствительности, похудение и слабость мышц возвышения большого пальца. Сенситивная атаксия проявляется изменением походки и координации движений, нарушением определения пациентом положения конечностей.

Поражение автономной нервной системы включает со стороны кожных покровов нарушение потоотделения (ангидроз), со стороны сердечно-сосудистой системы — ортостатическую гипотензию, тахикардию, со стороны желудочно-кишечного тракта — запоры, чередующиеся с диареей, нарушение моторики, со стороны мочеполовой системы — задержку или недержание мочи, «нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря», эректильную дисфункцию. Автономная дисфункция развивается позже первых симптомов при ATTRwt в среднем на 10 лет, при ATTRv — позже на 3,5 года [28, 29]. Ортостатическая гипотензия (снижение систолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. при вставании из положения лежа или сидя) отмечалась при включении в регистр у 12 % пациентов, среди которых подавляющее большинство — пациенты с ATTRv (98,8 %).

Кардиальный фенотип

Наиболее грозный знак в развитии ATTR-амилоидоза — появление сердечной симптоматики. Кардиомиопатия может развиваться

самостоятельно и быть единственным проявлением ATTR-амилоидоза (кардиальный фенотип) или дебютировать на фоне поражения других систем (смешанный кардио-неврологический фенотип). При ATTRv-амилоидозе возникновение поражения миокарда зависит от носительства конкретной мутации гена транстиретина. В результате отложения амилоида в миокарде нарушается сократительная функция сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии с утолщением стенок желудочков (по классификации кардиомиопатий — смешанный гипертрофический и рестриктивный фенотип). Последнее обстоятельство предполагает дифференциальную диагностику с гипертрофической и другими рестриктивными кардиомиопатиями. При ATTRwt у 93 % пациентов кардиальный или кардио-неврологический фенотипы.

Кардиальная симптоматика при ATTRwt включает [30]: симптоматику хронической сердечной недостаточности (ХСН) при кардиальном фенотипе — у 90 % пациентов (из них II–IV функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — у 80 %); при смешанном фенотипе (кардио-неврологическом) ХСН 0/I — у 53 %, ХСН II–IV — у 47 %. При этом медианная фракция выброса левого желудочка во всей группе больных — 61 %, у 28 % из всей группы — <50 % и у 9 % — <40 %. Изменения на электрокардиограмме — у 83 % включают нарушения проводимости (полная атриовентрикулярная блокада/электрокардиостимуляция — у 42 %, блокада левой/правой ножки пучка Гиса — у 15/26 %), фибрилляция предсердий/трепетание предсердий — у 37 %.

Смешанный (кардио-неврологический) фенотип.

Часто возникает по мере прогрессирования изначально кардиального фенотипа. При этом выявляются автономная нейропатия в 18 %, сенсорная нейропатия — в 14 % случаев. Вовлечение других органов и систем: поражение почек — у 1 %, синдром запястного канала — у 55 %, разрыв сухожилия бицепса — у 1 %, стеноз позвоночного канала — у 7 % пациентов [31]. Эхокардиография: рестриктивный тип наполнения левого желудочка — у 28 %. ATTRwt преимущественно поражает мужчин (>80 %).

Поражение сердца при кардиальном амилоидозе характеризуется отложением депозитов амилоида в интерстиции миокарда, периваскулярно (вокруг интрамуральных мелких коронарных артерий), в клапанах сердца [32]. Последствия этих морфологических изменений заключаются в утолщении миокарда левого и правого желудочков (макроскопически — гипертрофия, гистологически — псевдогипертрофия), в увеличении внекле-

точного объема миокарда. Депозиты в интерстиции нарушают растяжимость миокарда (комплаенс), что обуславливает диастолическую дисфункцию, повышение давления в левом предсердии, отражающееся при доплер-эхокардиографии рестриктивным типом наполнения левого желудочка. Небольшое утолщение и ригидность створок клапанов приводит к клапанной регургитации.

Близлежащие к амилоидным депозитам кардиомиоциты, в том числе и клетки проводящей системы, подвергаются атрофии и дегенерации [33], что приводит к развитию нарушений ритма и проводимости. По мере увеличения количества депозитов в миокарде снижается не только комплаенс, но и сократительная функция, что отражается в снижении фракции выброса левого желудочка.

У более половины пациентов с кардиальным амилоидозом выявляется плевральный и перикардальный выпот (чаще при AL-амилоидозе) [34]. Этот признак обусловлен не только правожелудочковой недостаточностью, но имеет многофакторный генез, в том числе отложение амилоида в висцеральных и париетальных листках перикарда и локальное воспаление [35].

Амилоидное поражение других органов и систем

1. Поражение костно-суставной системы.

При отложении амилоида в связочном аппарате развивается двусторонний синдром запястного канала (в результате сдавления срединного нерва в запястном канале), разрыв сухожилий мышц (характерен разрыв сухожилия бицепса), стеноз позвоночного канала. Эти нарушения могут быть первыми проявлениями ATTR-амилоидоза, особенно у пациентов с мутациями p.Leu78His (Leu58His — нумерация по зрелому белку), p.Leu78Arg (Leu58Arg), p.Lys90Asn (Lys70Asn), p.Ile104Ser (Ile84Ser), p.Ile127Val (Ile107Val), p.Tyr134His (Tyr114His) [33]. Синдром запястного канала в общей популяции встречается в 4 %, а у пациентов с ATTRv и ATTRwt в 14 и 25 % случаев соответственно, и крайне редко встречается при AL-амилоидозе. По данным регистра THAOS, синдром запястного канала отмечается на 5–9 лет раньше, чем поражение сердца. Кроме перечисленных костно-суставных заболеваний, у пациентов с ATTRwt постановке диагноза амилоидоза предшествовали протезирование коленного (19 %) и тазобедренного (26 %) суставов [36].

2. Поражение почек при амилоидозе.

Почки поражаются при многих амилоидозах, при воспалительном и AL-амилоидозе — почти в 100 % случаев. Частота поражения почек отмечается у 5–63 % пациентов в зависимости от типа ATTR-амилоидоза [37, 38]: при мутантном (ATTRv) чаще (до 34 %), при приобретенном (ATTRwt) реже [39], но при последнем из-за того,

что это более пожилые пациенты со значимой коморбидностью, поражение почек может быть обусловлено сопутствующей патологией, в частности предшествующей артериальной гипертензией. Тем не менее поскольку ATTR-амилоидоз является системным, то в какой-то степени вовлечение почек имеется. Это показывают работы, в которых описывают данные биопсии почек при ATTR-амилоидозе. Например, в работе [40] приведены данные биопсии почек у четырех пациентов (двое с ATTRv и двое с ATTRwt): у всех было отложение амилоида с различным распределением — перикапсулярно, периваскулярно, в интерстиции мозгового и коркового слоя, перитубулярно.

У 15–30 % пациентов с ATTRv поражение почек прогрессирует до стадии 5 хронической болезни почек, причем оно может предшествовать симптомам полинейропатии [41]. По данным работы [42], у 56 % пациентов с ATTRwt было снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин, а у 6 % — <30 мл/мин, у части этих пациентов ATTRwt сочетался с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS).

Лабораторными показателями поражения почек при амилоидозе являются альбуминурия/протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Расчет скорости клубочковой фильтрации по креатинину может недооценивать поражение почек, так как у этих больных может быть низкий уровень креатинина, обусловленный снижением мышечной массы. Более точный показатель функции почек при амилоидозе — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле «CKD-EPI creatinine-cystatin C equation» [43], в которую входят концентрации цистатина C и креатинина [44–46].

3. Поражения глаз.

Главное проявление — сухость глаз, кератоконъюнктивит, помутнение стекловидного тела, глаукома. Фестончатый зрачок, по мнению клиницистов, — специфический признак ATTR-амилоидоза [15, 47].

4. Сочетание ATTR-амилоидоза и MGUS, поражение лимфоидной системы.

Частота MGUS увеличивается с возрастом. По данным работы [40], MGUS выявили у 39 % пациентов с ATTRwt-амилоидозом, то есть небольшое увеличение в крови легких цепей ИГ не исключает ATTRwt-амилоидоза. В таком сочетании более чем у половины пациентов поражены почки.

5. Вовлеченность желудочно-кишечной системы.

Симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры, чередующиеся с диареей,

тошнота, нарушение моторики, снижение веса) чаще отмечается при ATTRv (у 63 %), чем при ATTRwt (у 15 %) [48].

Алгоритм диагностики ATTR-амилоидоза

Алгоритм диагностики включает ряд последовательных мероприятий, которые подтверждают или опровергают диагноз ATTR-амилоидоза сердца. Ключевое звено диагностики — по клинической симптоматике и другим данным заподозрить ATTR-амилоидоз у пациента. Дальнейшие действия врача детально описаны в клинических рекомендациях [49–52]. Для возможно более раннего выявления амилоидоза в клинических рекомендациях приведены «красные флаги», которые помогут заподозрить заболевание у пациента (независимо от типа амилоидоза и клинического фенотипа):

- ХСН у пациента ≥ 65 лет, чаще с сохранной фракцией выброса;
- увеличение толщины стенок левого желудочка ≥ 12 мм при эхокардиографии;
- аортальный стеноз у пациента ≥ 65 лет, чаще низкопоточковый низкоградиентный;
- гипотензия или нормотензия, если раньше была гипертензия;
- периферическая нейропатия (сенсорная, моторная);
- протеинурия (при ATTRv- и AL-амилоидозе);
- легко образуются подкожные кровоизлияния;
- двусторонний синдром запястного канала или разрыв сухожилия бицепса в анамнезе;
- диспропорциональное увеличение N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и/или небольшое постоянное увеличение высокочувствительного тропонина;
- электрокардиограмма: снижение вольтажа зубцов комплекса *QRS* электрокардиограммы по сравнению с массой левого желудочка (при исключении экстракардиальных причин), патологический зубец *Q* (при отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий), недостаточное нарастание амплитуды зубца *R* в грудных отведениях, нарушение проводимости (атриовентрикулярные блокады разной степени, блокада правой ножки пучка Гиса);
- фибрилляция / трепетание предсердий;
- макроглоссия (при AL-амилоидозе);
- анамнез: возможна семейная история заболевания — при ATTRv (ATTRwt, AL- или HL-амилоидозы не являются наследственными);
- изменения при эхокардиографии / магнитно-резонансной томографии (см. ниже).

Перечисленная симптоматика характерна для выраженных системных амилоидозов.

Трудность постановки диагноза ATTRwt-амилоидоза заключается в том, что у конкретного пациента многие «красные флаги» могут отсутствовать или объясняться другими причинами, например, коморбидностью, так как это преимущественно пациенты пожилого и старческого возраста.

Уже указывалось, что ХСН даже при кардиальном фенотипе присутствует только у 90 % пациентов, причем у части пациентов — с низкой фракцией выброса, что считается нехарактерным для кардиального амилоидоза. По данным работы [30] у 7 % пациентов при включении в регистр THAOS, то есть при постановке диагноза, регистрировалось систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. (не было гипотензии), рестриктивный тип наполнения левого желудочка (соотношение скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка при доплер-эхокардиографии > 2) отмечался лишь у 3,5 %, среднее соотношение скорости раннего наполнения левого желудочка и ранней скорости движения митрального кольца при эхокардиографии (E/e') > 15 — у 1 %, низкий вольтаж *QRS* — у 28 %, утолщение створок аортального и митрального клапанов — у 21 и 30 % соответственно. Похожие данные регистра THAOS были приведены в более поздних публикациях [53].

Эхокардиография: гипертрофия левого желудочка (критерий, подозрительный на кардиальный амилоидоз — увеличение толщины стенок левого желудочка ≥ 12 мм) и гипертрофия правого желудочка (≥ 5 мм), диастолическая дисфункция II–III степени (псевдонормальный или рестриктивный тип наполнения левого желудочка, $E/e' > 15$), дилатация предсердий, небольшое утолщение створок клапанов, небольшой перикардиальный выпот, характерный паттерн при исследовании деформации левого желудочка (снижение глобальной продольной деформации с относительной сохранностью деформации верхушки левого желудочка), гранулярность и блеск миокарда.

Магнитно-резонансная томография: характерный паттерн позднего накопления гадолиния (субэндокардиальное/трансмуральное), увеличение фракции внеклеточного объема.

Сцинтиграфия сердца с остеотропными препаратами — один из ключевых методов, позволяющих провести неинвазивную диагностику ATTR-амилоидоза [27]. При сцинтиграфии используют ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропандикарбоновую кислоту, ^{99m}Tc -гидроксиметилendisфосфонат и ^{99m}Tc -пирофосфат. Исследование включает планарное сканирование и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Различают 4 степени накопления радиофармпрепарата в сердце (0–3). Степени 2 и 3 накопления препарата в сердце при условии исключения

AL-амилоидоза позволяют с высокой чувствительностью (86 %) и специфичностью (99 %) поставить диагноз ATTR-амилоидоза, не прибегая к эндомикардиальной биопсии. Ложноположительные результаты скинтиграфии редки и обусловлены наличием у пациента другого типа амилоида в миокарде — AАpoAI, AАpoAII, AАpoAIV. При AL-амилоидозе, как правило, степень накопления препарата в миокарде составляет 0–1. Ложноотрицательные результаты скинтиграфии могут быть обусловлены слабой вовлеченностью сердца в патологический процесс — в начальных стадиях заболевания и при некардиальных клинических фенотипах ATTR-амилоидоза.

При подозрении на кардиальный/кардио-неврологический амилоидоз рекомендуется следующий алгоритм диагностики ATTR-амилоидоза.

Шаг 1: тесты для исключения AL-амилоидоза (определение свободных цепей ИГ в сыворотке или методом иммунофиксации в сыворотке и моче).

Шаг 2: скинтиграфия с остеотропными препаратами.

Шаг 3: А — степень поглощения изотопа сердцем «0», легкие цепи ИГ не обнаруживаются → кардиальный амилоидоз маловероятен; если легкие цепи ИГ выявляются → магнитно-резонансная томография сердца + гистологическое подтверждение и типирование амилоида (эндомикардиальная биопсия);

Б — степень поглощения сердцем «1» → независимо от результата анализа легких цепей ИГ магнитно-резонансная томография сердца + гистологическое подтверждение и типирование амилоида (эндомикардиальная биопсия);

В — степень поглощения сердцем «2–3», тесты на легкие цепи ИГ положительные → см. пункт Б. Если тесты на легкие цепи ИГ отрицательные → диагноз ATTR.

Шаг 4: типирование амилоидоза по биопсийному материалу (окраска Конго красным, исследование в поляризованном свете, иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, микродиссекция с масс-спектрометрией). Генетическое исследование для верификации ATTRwt- или ATTRv-амилоидозов [49–52].

Сочетание аортального стеноза и ATTRwt

В 4–16 % случаев аортального стеноза диагностируют ATTRwt [54, 55]. Обсуждаются несколько причин такого частого сочетания: оба заболевания возраст-зависимые, амилоид откладывается в створках аортального клапана, как и в миокарде, что способствует его дегенеративным изменениям и тем самым ускоряет развитие аортального стеноза. Также при аортальном стенозе увеличение напряжения стенки левого желудочка (shear stress), возможно, способствует

отложению амилоида в миокарде [56]. Это диктует необходимость выделения пациентов с аортальным стенозом, которым необходимо дополнительное исследование для подтверждения или исключения ATTRwt. «Красные флаги» ATTRwt у пациентов с аортальным стенозом:

- выраженная гипертрофия левого желудочка;
- низкотоковый низкоградиентный аортальный стеноз;
- гипертрофия миокарда правого желудочка (>5 мм);
- диастолическая дисфункция II–III степени ($E/e' > 15$);
- выраженная дилатация предсердий;
- сниженная волна S' при тканевой доплерографии митрального кольца;
- снижение глобальной продольной деформации левого желудочка с относительной сохранностью деформации верхушки.

Предложена шкала RAISE: авторы предлагают проводить скинтиграфию сердца с остеотропными препаратами, если у пациента с аортальным стенозом ≥2 баллов (при ≥3 баллов выше чувствительности шкалы). Шкала RAISE включает:

- гипертрофию и/или диастолическую дисфункцию левого желудочка (1 балл);
- возраст более 85 лет (1 балл);
- сывороточный тропонин I > 20 нг/л (1 балл);
- проявления со стороны других систем (синдром запястного канала — 3 балла);
- изменения на электрокардиограмме: блокада правой ножки пучка Гиса (2 балла), низкий вольтаж QRS (1 балл) [57].

Подтверждение диагноза амилоидоза

Гистологическое исследование

Золотой стандарт подтверждения амилоидоза — морфологическое обнаружение амилоида в образцах биоптатов (жировая ткань, слюнные железы, миокард, сухожильные влагалища) с использованием окраски Конго красным [58] или аналогами (производным флуорена, тиофлавином) [59, 60]. Особая ценность окраски данным красителем — способность комплекса Конго красного с белковыми фибриллами амилоида вращать плоскость поляризации света, за счет чего в поляризованном свете эти комплексы визуализируются в виде яблочно-зеленого окрашивания. Явление связано с дисперсией оптического вращения, максимум которого в данном случае соответствует длинам волн зеленого диапазона. В последнее время описаны и другие красители, избирательно связывающиеся с амилоидом. Положительный результат окраски на амилоид позволяет с высокой долей вероятности диагностировать амилоидоз, однако без детализации нозологической формы.

Иммуногистохимический анализ

Для определения главного белка амилоида и, следовательно, для постановки точного диагноза требуется идентификация главного белка амилоида. Определить главный белок можно при помощи специфических моноклональных антител. Поэтому желательно иметь панель антител, реагирующих с разными белками амилоида. Необходимо иметь в виду, что все амилоиды, как правило, содержат некоторые белковые компоненты циркулирующей крови, в том числе ИГ, и соответственно, могут взаимодействовать с моноклональными антителами к легким цепям ИГ. Это обстоятельство может затруднять точную идентификацию AL- и ATTR-амилоидоза при помощи иммуногистохимии.

Масс-спектрометрия

В последнее время все большее внимание уделяют применению современных физико-химических подходов к диагностике амилоидозов. Уже используют микродиссекцию окрашенного амилоида из гистологических срезов материала биоптатов [61, 62] с последующей масс-спектрометрической идентификацией белков, входящих в состав образцов. Для исследования необходима окраска срезов обычным способом и лазерная диссекция окрашенных амилоидных образований. Полученный материал растворяют при помощи специальных детергентов и гидролизуют трипсином или другой специфичной протеазой. Пептидные фрагменты анализируют при помощи масс-спектрометрии и идентифицируют по молекулярным массам, сравнивая их с базой данных. Метод достаточно специфичный, но требует специального оборудования и высококвалифицированного персонала.

Молекулярно-генетическое исследование

При обнаружении в составе амилоида транстиретина или другого белка, способного формировать амилоид в мутантной форме, необходим молекулярно-генетический анализ с идентификацией мутации. Частично эту проблему можно решить при помощи масс-спектрометрического исследования. Однако наиболее результативно прямое секвенирование соответствующего гена, лучше всего с применением последних достижений секвенирования генов.

Терапия ATTR-амилоидоза

В настоящее время предложено несколько вариантов терапии ATTR-амилоидоза. К сожалению, все способы лечения не абсолютно эффективны, и кроме того, результаты терапии наследственного ATTR-амилоидоза в значительной степени зависят от внутривещной

локализации мутации и региона проживания пациентов. Причина этого не вполне понятна. Возможно, существенную роль играет протеазный статус тканей пациента, так как имеются указанные выше обоснованные предположения, что ограниченный протеолиз транстиретина способствует амилоидогенезу. Кроме того, возможно влияние генов-модификаторов (регион-специфическое проявление одних и тех же мутаций).

Лечение ATTR-амилоидоза, как и других амилоидозов, может быть как общим, так и узкоспециализированным. Для терапии ATTR-амилоидоза возможны несколько подходов:

Снижение концентрации транстиретина за счет подавления синтеза и секреции

Для снижения концентрации транстиретина в плазме крови при наследственном ATTR-амилоидозе уже длительное время используют радикальный способ — трансплантацию печени. При этом по определению мутантный белок не поступает в кровоток. К сожалению, успех операции зависит от природы мутации. Наиболее оптимистичные результаты наблюдаются при ATTR (Val30Met)-амилоидозе. При других мутациях результаты могут быть менее удовлетворительными. Кроме того, успех зависит от стадии заболевания. Наиболее эффективна пересадка на стадиях полинейропатии. Вовлечение в процесс сердца — неблагоприятный фактор. Причина этого кроется в способности немутантного белка формировать фибриллы на основе зародышей, включивших мутантный транстиретин. Поражение сердца может быть устранено только путем пересадки и этого органа. В последнее время рассматривают молекулярные подходы для уменьшения синтеза транстиретина. Для этого испытывают препараты РНК, обладающие антисмысловым эффектом и интерферирующим действием. Препараты на основе этих соединений способны угнетать выработку мутантного и немутантного транстиретина с эффективностью до 80 %. Предложен для применения препарат патисиран, подавляющий синтез транстиретина путем РНК-интерференции.

Подавление диссоциации тетрамера транстиретина до мономеров, так как именно мономерные субъединицы обладают высокой фибриллогенной способностью

Молекула транстиретина состоит из 4 субъединиц, взаимодействующих нековалентно. Связь между субъединицами стабилизируется лигандами — гормонами щитовидной железы. Существует достоверная корреляция между способностями тетрамера диссоциировать до мономеров и агрегировать с образованием фибрилл.

Поэтому стабилизация мутантных транстиретинов снижает амилоидогенность [12, 63]. Показано, что некоторые соединения взаимодействуют с лигандсвязывающим центром белка, стабилизируют олигомерную структуру и предотвращают аккумуляцию амилоида. Для терапии ATTR-амилоидоза, в первую очередь транстиретиновых полинейропатий, применяют тафамид (tafamidis) [64]. Показано применение препарата на ранних стадиях ATTR (Val30Met)-амилоидоза. Установлена также эффективность применения нестероидного анальгетика дифлунизала при амилоидозной полинейропатии. Этот препарат действует на стадии образования амилоидогенных субъединиц транстиретина.

Деградация уже сформированного амилоида

Поскольку амилоидные скопления, несомненно, — одна из основных причин поражения органов, то подавление амилоидогенеза и разрушение амилоида представляется важным моментом лечения ATTR-амилоидоза. Разрабатываемая в настоящее время иммунотерапия амилоидозов включает два возможных подхода. Для терапии ATTR-амилоидоза испытываются моноклональные антитела к фрагментам транстиретина. Подобный подход позволяет снизить концентрацию белка в плазме крови, что предотвращает образование амилоида. Другой подход предполагает использование антител к сывороточному амилоиду Р — постоянному компоненту любого амилоида, в том числе и транстиретинового [65, 66]. Для предотвращения взаимодействия антител со свободным сывороточным амилоидом Р применяют соединение, снижающее концентрацию этого белка в плазме крови. Препараты антител разрешены для применения. Показано, что иммунотерапия позволяет уменьшать содержание амилоида в органах больных. Эффект от такого способа лечения выявляется при скинтиграфии. К сожалению, эффективность иммунотерапии все еще недостаточно проверена, и результаты лечения неоднозначны.

Заключение

Большинство известных к настоящему времени амилоидозов относится к орфанным заболеваниям. В этом отношении не является исключением и ATTR-амилоидоз. Несмотря на то что ATTR-амилоидоз, к счастью, — редкая патология, необходима постоянная настороженность медицинского персонала при наличии малейших симптомов, указывающих на возможность данного заболевания. Ранняя диагностика наследственного ATTR-амилоидоза позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов и отодвинуть появление опасных осложнений,

в частности транстиретиновой кардиомиопатии. Современные терапевтические подходы, хотя и не полностью устраняют симптоматику ATTR-амилоидоза, в ряде случаев эффективны. Особое внимание следует уделять ненаследственному ATTR-амилоидозу, развивающемуся у пациентов пожилого возраста, так как наложение амилоидоза на уже имеющуюся патологию существенно сказывается на течении основных заболеваний. Терапия этого амилоидоза может значительно повысить эффективность лечения возрастных патологий. В настоящее время ненаследственному ATTR-амилоидозу все еще уделяется сравнительно мало внимания. Не менее важный фактор при подозрении на амилоидоз — дифференциальная диагностика, позволяющая отличить разновидности системных амилоидозов. Уточнение диагноза необходимо для правильного рационального лечения, так как различные амилоидозы требуют разных специфических подходов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена по Госзаданию ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.М. Шавловский* — анализ литературы по молекулярным основам транстиретинового амилоидоза, подготовка рукописи, общее руководство написанием и оформлением статьи; *А.Я. Гудкова* — анализ литературы по клиническим аспектам транстиретинового амилоидоза, подготовка разделов, касающихся диагностики и терапии транстиретинового амилоидоза; *О.И. Антимонова* — подбор литературы, редактирование рукописи, оформление статьи в соответствии с правилами журнала; *А.Н. Крутиков* — подготовка разделов по клиническому описанию транстиретинового амилоидоза, инструментальные методы обследования пациентов, дифференциальная диагностика.

Additional information

Funding source. This study was supported by the State assignment of the Institute of Experimental Medicine.

Competing interests. The authors declare no competing of interest.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *M.M. Shavlovsky* — analysis of literature on molecular basis of transthyretin amyloidosis, preparation of the manuscript, general guidance in writing and designing the article; *A.Ya. Gudkova* — analysis of literature on clinical aspects of transthyretin amyloidosis, preparation of the sections relating to diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis; *O.I. Antimonova* — selection of literature, editing of the manuscript, preparation of the article in accordance with the rules of the journal; *A.N. Krutikov* — preparation of the sections on clinical description of transthyretin amyloidosis, instrumental methods for examining patients, differential diagnosis.

Список литературы

- Virchow R. Über den gang der amyloiden degeneration // Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1855. Vol. 8. P. 364–368. doi: 10.1007/BF01935311
- Virchow R. Über eine im gehirn und rückenmark des menschen aufgefunden substanz mit der chemischen reaction der cellulose // Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1854. Vol. 6. P. 135–138. doi: 10.1007/BF01930815
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee // Amyloid. 2018. Vol. 25, N 4. P. 215–219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee // Amyloid. 2020. Vol. 27, N 4. P. 217–222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263
- Buxbaum J.N., Dispenzieri A., Eisenberg D.S., et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee // Amyloid. 2022. Vol. 29, N 4. P. 213–219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636
- Sipe J.D., Cohen A.S. Review: history of the amyloid fibril // J Struct Biol. 2000. Vol. 130, N 2–3. P. 88–98. doi: 10.1006/jsbi.2000.4221
- Гудкова А.Я., Антимонова О.И., Шавловский М.М. Роль амилоидоза поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № 2. С. 27–36. EDN: NCIPM doi: 10.17816/MAJ19227-36
- Iadanza M.G., Jackson M.P., Hewitt E.W., et al. A new era for understanding amyloid structures and disease // Nat Rev Mol Cell Biol. 2018. Vol. 19, N 12. P. 755–773. doi: 10.1038/s41580-018-0060-8
- Chiti F., Dobson C.M. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: A summary of progress over the last decade // Annu Rev Biochem. 2017. Vol. 86. P. 27–68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115
- Шавловский М.М. Молекулярные и генетические основы этиопатогенеза амилоидозов // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10, № 4. С. 63–81. EDN: TJECRX
- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves // Brain. 1952. Vol. 75, N 3. P. 408–427. doi: 10.1093/brain/75.3.408
- Vieira M., Saraiva M.J. Transthyretin: a multifaceted protein // Biomol Concepts. 2014. Vol. 5, N 1. P. 45–54. doi: 10.1515/bmc-2013-0038
- Park G.Y., Jamerlan A., Shim K.H., An S.S.A. Diagnostic and treatment approaches involving transthyretin in amyloidogenic diseases // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, N 12. P. 2982. doi: 10.3390/ijms20122982
- 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. Vol. 12, N 9. P. e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
- Kaku M., Berk J.L. Neuropathy associated with systemic amyloidosis // Semin Neurol. 2019. Vol. 39, N 5. P. 578–588. doi: 10.1055/s-0039-1688994
- Cuddy S.A.M., Falk R.H. Amyloidosis as a systemic disease in context // Can J Cardiol. 2020. Vol. 36, N 3. P. 396–407. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.033
- Suhr O.B., Lundgren E., Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition // J Intern Med. 2017. Vol. 281, N 4. P. 337–347. doi: 10.1111/joim.12585
- Narotsky D.L., Castano A., Weinsaft J.W., et al. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging // Can J Cardiol. 2016. Vol. 32, N 9. P. 1166.e1–1166.e10. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.008
- Lemos C., Coelho T., Alves-Ferreira M., et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014. Vol. 85, N 3. P. 326–330. doi: 10.1136/jnnp-2013-305383
- Соловьев К.В., Грудина Н.А., Семернин Е.Н. и др. Мутации V30M, H90N и del9 в гене транстиретина у больных с кардиомиопатиями в Санкт-Петербурге // Генетика. 2011. Т. 47, № 4. С. 543–549. EDN: NEFWWX
- Гудкова А.Я., Семернин Е.Н., Полякова А.А. и др. Спектр мутаций в гене транстиретина в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 1. С. 34–38. EDN: XBBAPT doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38
- Гудкова А.Я., Амелин А.В., Крутиков А.Н. и др. Val30Met-транстиретиновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 12. С. 109–116. EDN: YWEAXT doi: 10.26442/2075-1753_19.12.109-116
- Гусельникова В.В., Федорова Е.А., Гудкова А.Я. и др. Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Особенности гистологической диагностики: дизайн исследования // Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 4. С. 473–478. EDN: WTVRZC doi: 10.26442/00403660.2022.04.201464
- Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бежанишвили Т.Г. и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомио-

- пации // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 4. С. 487–496. EDN: LDIOIO doi: 10.26442/00403660.2021.04.200689
25. Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В. и др. Не Val30Met-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23, № 2. С. 121–128. EDN: YRGRBO doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-121-128
 26. Dispenzieri A., Coelho T., Conceição I., et al. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update // *Orphanet J Rare Dis*. 2022. Vol. 17, N 1. P. 236. doi: 10.1186/s13023-022-02359-w
 27. 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. Vol. 26, N 6. P. 2065–2123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6
 28. Barroso F.A., Coelho T., Dispenzieri A., et al. Characteristics of patients with autonomic dysfunction in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) // *Amyloid*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 175–183. doi: 10.1080/13506129.2022.2043270
 29. González-Duarte A., Barroso F., Mundayat R., Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS) // *Auton Neurosci*. 2019. Vol. 222. P. 102590. doi: 10.1016/j.autneu.2019.102590
 30. Damy T., Kristen A.V., Suhr O.B., et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, N 5. P. 391–400. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173
 31. Campbell C.M., LoRusso S., Dispenzieri A., et al. Sex differences in wild-type transthyretin amyloidosis: an analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) // *Cardiol Ther*. 2022. Vol. 11, N 3. P. 393–405. doi: 10.1007/s40119-022-00265-7
 32. Smith T.J., Kyle R.A., Lie J.T. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis // *Mayo Clin Proc*. 1984. Vol. 59, N 8. P. 547–555. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61493-1
 33. Koike H., Katsuno M. The ultrastructure of tissue damage by amyloid fibrils // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N 15. P. 4611. doi: 10.3390/molecules26154611
 34. Damy T., Jaccard A., Guellich A., et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis // *Amyloid*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 194–202. doi: 10.1080/13506129.2016.1221815
 35. Binder C., Duca F., Binder T., et al. Prognostic implications of pericardial and pleural effusion in patients with cardiac amyloidosis // *Clin Res Cardiol*. 2021. Vol. 110, N 4. P. 532–543. doi: 10.1007/s00392-020-01698-7
 36. Yamashita T., Ueda M., Misumi Y., et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan // *J Neurol*. 2018. Vol. 265, N 1. P. 134–140. doi: 10.1007/s00415-017-8640
 37. Rubin J., Alvarez J., Teruya S., et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? // *Amyloid*. 2017. Vol. 24, N 4. P. 226–230. doi: 10.1080/13506129.2017.1375908
 38. Ikeda S.-I., Hanyu N., Hongo M., et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: clinicopathological study of 65 Japanese patients // *Brain*. 1987. Vol. 110, N 2. P. 315–337. doi: 10.1093/brain/110.2.315
 39. Ferraro P.M., D'Ambrosio V., Di Paolantonio A., et al. Renal involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: an italian single-centre experience // *Brain Sci*. 2021. Vol. 11, N 8. P. 980. doi: 10.3390/brainsci11080980
 40. Maurer M.S., Hanna M., Grogan M., et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 68, N 2. P. 161–172. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596
 41. Fenoglio R., Baldovino S., Barreca A., et al. Renal involvement in transthyretin amyloidosis: the double presentation of transthyretin amyloidosis deposition disease // *Nephron*. 2022. Vol. 146, N 5. P. 481–488. doi: 10.1159/000522370
 42. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M) // *J Nephrol*. 2003. Vol. 16, N 3. P. 438–442.
 43. Phull P., Sanchowala V., Connors L.H., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR) // *Amyloid*. 2018. Vol. 25, N 1. P. 62–67. doi: 10.1080/13506129.2018.1436048
 44. Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int Suppl*. 2013. Vol. 3, N 1. P. 1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
 45. Solignac J., Delmont E., Fortanier E., et al. Kidney involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: a cohort study of 103 patients // *Clin Kidney J*. 2022. Vol. 15, N 9. P. 1747–1754. doi: 10.1093/ckj/sfac118
 46. D'Ambrosio V., Ferraro P.M., Guglielmino V., Luigetti M. Kidney involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: is there a role for cystatin C? // *Clin Kidney J*. 2022. Vol. 16, N 2. P. 397–398. doi: 10.1093/ckj/sfac156
 47. Adams D., Ando Y., Beirão J.M., et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy // *J Neurol*. 2021. Vol. 268, N 6. P. 2109–2122. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0
 48. Wixner J., Mundayat R., Karayal O.N., et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis – common complications of a rare disease // *Orphanet J Rare Dis*. 2014. Vol. 9. P. 61. doi: 10.1186/1750-1172-9-61
 49. Терещенко 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. Т. 94, № 4. С. 584–595. EDN: DYWRYZ doi: 10.26442/00403660.2022.04.201465
 50. Writing Committee; Kittleston M.M., Ruberg F.L., Ambardekar A.V., et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J Am Coll Cardiol*. 2023. Vol. 81, N 11. P. 1076–1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022
 51. Arbello E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies // *Eur Heart J*. 2023. Vol. 44, N 37. P. 3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
 52. Moody W.E., Turvey-Haigh L., Knight D., et al. British Society of Echocardiography guideline for the transthoracic echocardi-

- graphic assessment of cardiac amyloidosis // *Echo Res Pract*. 2023. Vol. 10, N 1. P. 13. doi: 10.1186/s44156-023-00028-7
53. Damy T., Maurer M.S., Rapezzi C., et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy // *Open Heart*. 2016. Vol. 3, N 1. P. e000289. doi: 10.1136/openhrt-2015-000289
 54. Fabbri G., Serenelli M., Cantone A., et al. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications // *Eur Heart J Suppl*. 2021. Vol. 23, N Suppl E. P. E128–E132. doi: 10.1093/eurheartj/suab107
 55. Longhi S., Lorenzini M., Gagliardi C., et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 9, N 3. P. 325–327. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.012
 56. Rapezzi C., Giannini F., Campo G. Aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement and transthyretin cardiac amyloidosis: are we progressively unraveling the tangle? // *Eur J Heart Fail*. 2021. Vol. 23, N 2. P. 259–263. doi: 10.1002/ehfj.2057
 57. Caponetti A.G., Accietto A., Satri G., et al. Screening approaches to cardiac amyloidosis in different clinical settings: Current practice and future perspectives // *Front Cardiovasc Med*. 2023. Vol. 10. P. 1146725. doi: 10.3389/fcvm.2023.1146725
 58. Bennhold H. Eine spezifische amyloidfärbung mit Kongorot // *Munch Med Woch*. 1922. Vol. 69. P. 1537–1538.
 59. Гусельникова В.В., Кирик О.В., Федорова Е.А. и др. Быстрый способ окраски амилоида Конго красным для световой и флюоресцентной микроскопии // *Морфология*. 2016. Т. 149, № 2. С. 84–88. EDN: VVGUVU
 60. Antimonova O.I., Grudinina N.A., Egorov V.V., et al. Time machine: Can a dye from 1928 be re-purposed for modern, fluorescence-based detection of amyloid-like fibrils? // *Dyes and Pigments*. 2020. Vol. 172. P. 107863. EDN: LXUCBW doi: 10.1016/j.dyepig.2019.107863
 61. Loo D., Mollee P.N., Renaut P., Hill M.M. Proteomics in molecular diagnosis: typing of amyloidosis // *J Biomed Biotechnol*. 2011. Vol. 2011. P. 754109. doi: 10.1155/2011/754109
 62. Sun W., Sun J., Zou L., et al. The successful diagnosis and typing of systemic amyloidosis using a microwave-assisted filter-aided fast sample preparation method and LC/MS/MS analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 5. P. e0127180. doi: 10.1371/journal.pone.0127180
 63. Wiseman R.L., Green N.S., Kelly J.W. Kinetic stabilization of an oligomeric protein under physiological conditions demonstrated by a lack of subunit exchange: implication for transthyretin amyloidosis // *Biochemistry*. 2005. Vol. 44, N 25. P. 9265–9274. doi: 10.1021/bi050352o
 64. Coelho T., Merlini G., Bulawa C.E., et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis // *Neurol Ther*. 2016. Vol. 5, N 1. P. 1–25. doi: 10.1007/s40120-016-0040-x
 65. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C., et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 12. P. 1106–1114. doi: 10.1056/NEJMoa1504942
 66. Richards D.B., Cookson L.M., Barton S.V., et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis // *Sci Transl Med*. 2018. Vol. 10, N 422. P. eaan3128. doi: 10.1126/scitranslmed.aan3128
- ## References
1. Virchow R. Über den gang der amyloiden degeneration. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1855;8:364–368. (In German). doi: 10.1007/BF01935311
 2. Virchow R. Über eine im gehirn und rückenmark des menschen aufgefundene substanz mit der chemischen reaction der cellulose. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1854;6:135–138. (In German). doi: 10.1007/BF01930815
 3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215–219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825
 4. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263
 5. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022;29(4):213–219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636
 6. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(2–3):88–98. doi: 10.1006/jsbi.2000.4221
 7. Gudkova AY, Antimonova OI, Shavlovsky MM. Role of pancreatic amyloidosis in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):27–36. EDN: NCIPTM doi: 10.17816/MAJ19227-36
 8. Iadanza MG, Jackson MP, Hewitt EW, et al. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(12):755–773. doi: 10.1038/s41580-018-0060-8
 9. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: A summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:27–68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115
 10. Shavlovsky MM. Etiology and pathogenesis of amyloidoses: the molecular and genetic bases. *Medical Academic Journal*. 2010;10(4):63–81. EDN: TJECRX
 11. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75(3):408–427. doi: 10.1093/brain/75.3.408
 12. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Bio-mol Concepts*. 2014;5(1):45–54. doi: 10.1515/bmc-2013-0038
 13. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and treatment approaches involving transthyretin in amyloidogenic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2982. doi: 10.3390/ijms20122982
 14. Maurer MS, 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
 15. Kaku M, Berk JL. Neuropathy associated with systemic amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019;39(5):578–588. doi: 10.1055/s-0039-1688994
 16. Cuddy SAM, Falk RH. Amyloidosis as a systemic disease in context. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):396–407. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.033
 17. Suhr OB, Lundgren E, Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin

- amyloid fibril composition. *J Intern Med.* 2017;281(4):337–347. doi: 10.1111/joim.12585
18. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, et al. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1166.e1–1166.e10. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.008
 19. Lemos C, Coelho T, Alves-Ferreira M, et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(3):326–330. doi: 10.1136/jnnp-2013-305383
 20. Solovyov KV, Grudinina NA, Sememin EN, et al. Transthyretin gene V30M, H90N, and (del9) mutations in cardiomyopathy patients from St. Petersburg. *Russ J Genet.* 2011;47(4):477–482. EDN: NEFWWX doi: 10.1134/S1022795411020165
 21. Gudkova AY, Semernin EN, Polyakova AA, et al. The spectrum of mutations of the transthyretin gene in a cohort of patients with chronic heart failure. *Translational Medicine.* 2016;3(1):34–38. EDN: XBBAPT doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38
 22. Gudkova AY, Amelin AV, Krutikov AN, et al. Val30Met-transthyretin amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy (review of literature and case report). *Consilium Medicum.* 2017;19(12):109–116. EDN: YWEAXT doi: 10.26442/2075-1753_19.12.109-116
 23. Guselnikova VV, Fedorova EA, Gudkova AJA, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Features of histological diagnosis: study design. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(4):473–478. EDN: WTVRZC doi: 10.26442/00403660.2022.04.201464
 24. Gudkova AY, Lapekin SV, Bezhanishvili TG, et al. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(4):487–496. EDN: LDIOIO doi: 10.26442/00403660.2021.04.200689
 25. Gudkova AY, Polyakova AA, Amelin AV, et al. Non-Val30Met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Literature review and clinical case. *Russ J Cardiol.* 2018;23(2):121–128. EDN: YRGRBO doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-121-128
 26. Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, et al. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):236. doi: 10.1186/s13023-022-02359-w
 27. 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):2065–2123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6
 28. Barroso FA, Coelho T, Dispenzieri A, et al. Characteristics of patients with autonomic dysfunction in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Amyloid.* 2022;29(3):175–183. doi: 10.1080/13506129.2022.2043270
 29. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS). *Auton Neurosci.* 2019;222:102590. doi: 10.1016/j.autneu.2019.102590
 30. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J.* 2022;43(5):391–400. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173
 31. Campbell CM, LoRusso S, Dispenzieri A, et al. Sex differences in wild-type transthyretin amyloidosis: an analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Cardiol Ther.* 2022;11(3):393–405. doi: 10.1007/s40119-022-00265-7
 32. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(8):547–555. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61493-1
 33. Koike H, Katsuno M. The ultrastructure of tissue damage by amyloid fibrils. *Molecules.* 2021;26(15):4611. doi: 10.3390/molecules26154611
 34. Damy T, Jaccard A, Guellich A, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(3):194–202. doi: 10.1080/13506129.2016.1221815
 35. Binder C, Duca F, Binder T, et al. Prognostic implications of pericardial and pleural effusion in patients with cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):532–543. doi: 10.1007/s00392-020-01698-7
 36. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol.* 2018;265(1):134–140. doi: 10.1007/s00415-017-8640
 37. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid.* 2017;24(4):226–230. doi: 10.1080/13506129.2017.1375908
 38. Ikeda S-I, Hanyu N, Hongo M, et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain.* 1987;110(2):315–337. doi: 10.1093/brain/110.2.315
 39. Ferraro PM, D'Ambrosio V, Di Paolantonio A, et al. Renal involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: an Italian single-centre experience. *Brain Sci.* 2021;11(8):980. doi: 10.3390/brainsci11080980
 40. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161–172. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596
 41. Fenoglio R, Baldovino S, Barreca A, et al. Renal involvement in transthyretin amyloidosis: the double presentation of transthyretin amyloidosis deposition disease. *Nephron.* 2022;146(5):481–488. doi: 10.1159/000522370
 42. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol.* 2003;16(3):438–442.
 43. Phull P, Santhorawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62–67. doi: 10.1080/13506129.2018.1436048
 44. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
 45. Solignac J, Delmont E, Fortanier E, et al. Kidney involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: a cohort study of 103 patients. *Clin Kidney J.* 2022;15(9):1747–1754. doi: 10.1093/ckj/sfac118
 46. D'Ambrosio V, Ferraro PM, Guglielmino V, Luigetti M. Kidney involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: is there a role for cystatin C? *Clin Kidney J.* 2022;16(2):397–398. doi: 10.1093/ckj/sfac156
 47. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis

- sis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268(6):2109–2122. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0
48. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis – common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:61. doi: 10.1186/1750-1172-9-61
 49. Tereshchenko SN, Zhironov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(4):584–595. EDN: DYWRZY doi: 10.26442/00403660.2022.04.201465
 50. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076–1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022
 51. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
 52. Moody WE, Turvey-Haigh L, Knight D, et al. British Society of Echocardiography guideline for the transthoracic echocardiographic assessment of cardiac amyloidosis. *Echo Res Pract*. 2023;10(1):13. doi: 10.1186/s44156-023-00028-7
 53. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart*. 2016;3(1):e000289. doi: 10.1136/openhrt-2015-000289
 54. Fabbri G, Serenelli M, Cantone A, et al. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and therapeutic implications. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl E):E128–132. doi: 10.1093/eurheartj/suab107
 55. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):325–327. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.012
 56. Rapezzi C, Giannini F, Campo G. Aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement and transthyretin cardiac amyloidosis: are we progressively unraveling the tangle? *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):259–263. doi: 10.1002/ejhf.2057
 57. Caponetti AG, Accietto A, Satri G, et al. Screening approaches to cardiac amyloidosis in different clinical settings: Current practice and future perspectives. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1146725. doi: 10.3389/fcvm.2023.1146725
 58. Bennhold H. Eine spezifische amyloidfarbung mit Kongorot. *Munch Med Woch*. 1922;69:1537–1538. (In German).
 59. Gusel'nikova VV, Kirik OV, Fyodorova YeA, et al. Rapid method of the amyloid staining with Congo red for light and fluorescence microscopy. *Morphologiya*. 2016;149(2):84–88. EDN: VVGUVV
 60. Antimonova OI, Grudinina NA, Egorov VV et al. Time machine: Can a dye from 1928 be re-purposed for modern, fluorescence-based detection of amyloid-like fibrils? *Dyes and Pigments*. 2020;172:107863. EDN: LXUCBW doi: 10.1016/j.dyepig.2019.107863
 61. Loo D, Mollee PN, Renaut P, Hill MM. Proteomics in molecular diagnosis: typing of amyloidosis. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:754109. doi: 10.1155/2011/754109
 62. Sun W, Sun J, Zou L, et al. The successful diagnosis and typing of systemic amyloidosis using a microwave-assisted filter-aided fast sample preparation method and LC/MS/MS analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127180. doi: 10.1371/journal.pone.0127180
 63. Wiseman RL, Green NS, Kelly JW. Kinetic stabilization of an oligomeric protein under physiological conditions demonstrated by a lack of subunit exchange: implication for transthyretin amyloidosis. *Biochemistry*. 2005;44(25):9265–9274. doi: 10.1021/bi050352o
 64. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016;5(1):1–25. doi: 10.1007/s40120-016-0040-x
 65. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1106–1114. doi: 10.1056/NEJMoa1504942
 66. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(422):eaan3128. doi: 10.1126/scitranslmed.aan3128

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Михаил Михайлович Шавловский — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека отдела молекулярной генетики; ведущий научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ.

ORCID: 0000-0002-2119-476X;

eLibrary SPIN: 5009-9383;

e-mail: mmsch@rambler.ru

Mikhail M. Shavlovsky — MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular Genetics; Leading Research Associate of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute.

ORCID: 0000-0002-2119-476X;

eLibrary SPIN: 5009-9383;

e-mail: mmsch@rambler.ru

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Александра Яковлевна Гудкова — д-р мед. наук, заведующая лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ, профессор кафедры факультетской терапии; ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики.

ORCID: 0000-0003-0156-8821;

e-mail: alexagood-1954@mail.ru

Alexandra Ya. Gudkova — MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute, Professor of the Department of Faculty Therapy; Leading Research Associate of the Institute of Molecular Biology and Genetics.

ORCID: 0000-0003-0156-8821;

e-mail: alexagood-1954@mail.ru

Александр Николаевич Крутиков — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ; ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца.

ORCID: 0000-0001-6897-6171;

eLibrary SPIN: 5919-8810;

e-mail: ankrutikov@yandex.ru

Alexander N. Krutikov — MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Associate of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute; Leading Researcher of the Scientific Department of Infiltrative Heart Disease.

ORCID: 0000-0001-6897-6171;

eLibrary SPIN: 5919-8810;

e-mail: ankrutikov@yandex.ru

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Ольга Игоревна Антимонова — младший научный сотрудник отдела молекулярной генетики.

ORCID: 0000-0003-2843-7688;

eLibrary SPIN: 9214-2677;

e-mail: oa0584@mail.ru

Olga I. Antimonova — Junior Research Associate of the Department of Molecular Genetics.

ORCID: 0000-0003-2843-7688;

eLibrary SPIN: 9214-2677;

e-mail: oa0584@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Михаил Михайлович Шавловский / *Mikhail M. Shavlovsky*

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia

E-mail: mmsch@rambler.ru