



Клинические случаи
УДК 616.12-003.821-056.7
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-2-55-66>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

С. В. ВОРОБЬЕВА, С. В. МОЛОКОВСКИХ,
В. О. ЧАПЛЯ, Н. Д. ГРИГОРЬЕВА, А. Н. КУЛИКОВ,
Е. А. БОРОВСКАЯ, Ю. Ф. ВЛАДИМИРОВА,
Е. В. КИРИЛЛОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 06.02.2025; одобрена после рецензирования 24.06.2025; принята к публикации 25.06.2025

Резюме

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) с преимущественным поражением сердца быстро приводит к развитию тяжелой сердечной недостаточности. Заболевание нередко встречается у пожилых пациентов и воспринимается как часть коморбидной патологии, поэтому часто диагностируется на поздних стадиях.

Целью данной публикации является демонстрация уникального клинического случая наследственного транстиретинового амилоидоза с неинвазивной верификацией диагноза, безопасной и относительно доступной по сравнению с биопсией миокарда. Ранняя диагностика амилоидной кардиомиопатии позволяет своевременно начать патогенетическую терапию.

Ключевые слова: наследственный транстиретиновый амилоидоз, амилоидная кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, клинический случай

Для цитирования: Воробьева С. В., Молоковских С. В., Чапля В. О., Григорьева Н. Д., Куликов А. Н., Боровская Е. А., Владимирова Ю. Ф., Кириллова Е. В. Клинический случай наследственного транстиретинового амилоидоза с преимущественным поражением сердца. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(2):55–66. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-2-55-66>.

* **Автор для переписки:** Снежана Викторовна Воробьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: blaze04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5659-4731>.

Clinical cases

CLINICAL CASE OF HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS WITH PREDOMINANT HEART INVOLVEMENT

SNEZHANA V. VOROBYEVA, STANISLAVA V. MOLOKOVSKIKH,
VLADISLAVA O. CHAPLYA, NATALIA D. GRIGOREVA,
ALEXANDER N. KULIKOV, ELENA A. BOROVSKAYA,
YULIA F. VLADIMIROVA, ELENA V. KIRILLOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 02.06.2025; approved after reviewing 24.06.2025; accepted for publication 25.06.2025

Summary

Transthyretin amyloidosis (ATTR) with predominant cardiac involvement rapidly leads to severe heart failure. The disease is not uncommon in elderly patients and is perceived as part of a comorbid pathology, so it is often diagnosed at late stages. The purpose of this publication is to demonstrate a unique clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis with non-invasive verification of the diagnosis, safe and relatively accessible compared to myocardial biopsy. Early diagnosis of amyloid cardiomyopathy allows timely initiation of pathogenetic therapy.

Keywords: hereditary transthyretin amyloidosis, transthyretin amyloid cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, chronic heart failure, case report

For citation: Vorobyeva S. V., Molokovskikh S. V., Chaplya V. O., Grigoreva N. D., Kulikov A. N., Borovskaya E. A., Vladimirova Yu. F., Kirillova E. V. Clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis with predominant heart involvement. *New St. Petersburg Medical Records.* 2025;104(2):55–66. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-2-55-66>.

* **Corresponding author:** Snezhana V. Vorobyeva, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: blaze04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5659-4731>.

Амилоидоз сердца, вызванный отложением транстиретина в миокарде, приводит к развитию кардиомиопатии с преимущественно рестриктивным фенотипом, основным проявлением которой выступает сердечная недостаточность. По некоторым данным, число пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, вызванной транстиретино-

вой кардиомиопатией, достигает в США 50 000–150 000 человек, что составляет от 2 до 4 заболевших на 10000 населения, среди пожилых больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса удельный вес таких пациентов достигает 13–18% [1, 2]. В российской популяции распространенность заболевания среди лиц старше

65 лет с гипертрофией межжелудочковой перегородки ≥ 14 мм составляет 11,7% [3]. Прогноз болезни неблагоприятный, медиана выживаемости без лечения составляет около 5 лет [4]. Поэтому ранняя диагностика заболевания чрезвычайно актуальна.

Транстиретин (TTR) — это белок-переносчик тироксина и ретинола, синтезируемый, главным образом, печенью. Молекула транстиретирина представляет собой тетрамер, состоящий из четырех идентичных субъединиц. В норме тетрамер стабилен, однако при наличии мутаций в гене TTR или в процессе старения возможна его дестабилизация с последующей диссоциацией на мономеры. Последние склонны к патологической агрегации, что приводит к образованию амилоидных фибрилл и их отложению в различных органах и тканях.

В настоящей работе мы приводим клинический случай наследственного транстиретинового амилоидоза с преимущественным поражением сердца, диагностированного у пациента пожилого возраста.

Больной К. 75 лет был госпитализирован на терапевтическое отделение клиники ПСПбГМУ в связи с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке (подъем на 2-3 этаж), повышенную утомляемость, симметричные отеки нижних конечностей до уровня нижней трети голени.

В анамнезе указания на гипертоническую болезнь более 10 лет, принимает антигипертензивную терапию с достижением целевых значений АД. В течение последних 4-х лет стал отмечать эпизоды учащенного сердцебиения с последующей или предшествующей брадикардией до 36 уд/мин, которые сопровождалась общей слабостью, дискомфортом давящего характера в грудной клетке, кратковременным подъемом АД. Во время очередного такого эпизода тахикардии, длящегося более 40 мин., вызвал скорую медицинскую помощь и был доставлен в клинику РАН. В ходе обследования и дальнейших консультаций установлен диагноз синдрома слабости синусового узла (тахи-бради вариант), постоянно-возвратной предсердной тахикардии с посттахикардической депрессией синусового узла, в связи с чем 11 июня 2020 г. больному был имплантирован электрокардиостимулятор, работающий в режиме однокammerной предсердной частотно-адаптивной стимуляции (AAIR). Кроме того, при эхокардиографии впервые выявлено утолщение межжелудочковой перегородки до 16 мм, а также акинезия нижней и нижнебоковой стенок левого желудочка (без четких очаговых изменений на ЭКГ). Рекомендовано выполнение коронароангиографии, от которой пациент в тот момент отказался и в течение 2-х последующих лет каких-либо обследований не проходил.

С лета 2022 г. пациент отметил появление и постепенное нарастание симптомов сердечной недостаточности, проявлявшихся одышкой и отеками нижних конечностей. С 2023 г. стали возникать пароксизмы



Рис. 1. ЭКГ больного К. при поступлении.
RRcp = 718мс, интервал: AV = 280мс, Длительность: QRS = 110мс, QT = 420мс, QTc = 496мс;
ритм ЭКС в режиме ААИ с ЧСС = 84 уд/мин. Резкое отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево R/S — V4-V5. Блокада передне-верхней ветви левой ножки п. Гиса. Признаки гипертрофии левого желудочка. Изменения реполяризации в обл. боковой стенки в виде двухфазных (-/+T) в отведениях: I, aVL. Медленное нарастание r в отведениях с V1 по V4

Fig. 1. ECG of patient K. upon admission.
RRsp = 718 ms, interval: AV = 280 ms, duration: QRS = 110 ms, QT = 420 ms, QTc = 496 ms;
ECG rhythm in AAIR mode with HR = 84 bpm. Sharp deviation of the electrical axis of the heart (EAC) to the left R/S — V4-V5. Blockade of the anterior-superior branch of the left bundle branch. Signs of left ventricular hypertrophy. Repolarization changes in the lateral wall in the form of biphasic (-/+T) waves in leads: I, aVL. Slow increase in r in leads V1 to V4

фибрилляции предсердий, один из которых потребовал электрической кардиоверсии (август 2023 г.) и назначения противоаритмической терапии (амиодарон, бисопролол). В течение года до момента поступления у пациента появилось онемение пальцев и кистей обеих рук, неврологом диагностирован двусторонний синдром карпального канала, подтвержденный данными электронейромиографии.

Из особенностей анамнеза жизни следует отметить курение на протяжении 50 лет (30 пачка/лет), последние 4 года не курит. Несколько раз в неделю употребляет 50–150 мл крепкого алкоголя. Отец умер в 86 лет от рака мочевого пузыря; мать — в возрасте 80 лет от неизвестного заболевания. У 78-летней сестры постоянная форма фибрилляции предсердий. Среди сопутствующих заболеваний: хронический бронхит (необструктивный), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, стриктура уретры в области ладьевидной ямки после трансуретральной резекции предстательной железы, нейрогенный мочевого пузыря.



Рис. 2. Причины развития рестриктивной кардиомиопатии
(Цит. по Gowda SN, Ali HJ, Hussain I. Overview of Restrictive
Cardiomyopathies. Methodist Deakey Cardiovasc J. 2022 Mar
14;18(2):4-16)

Fig. 2. Causes of restrictive cardiomyopathy (Cited from Gowda SN,
Ali HJ, Hussain I. Overview of Restrictive Cardiomyopathies. Meth-
odist Deakey Cardiovasc J. 2022 Mar 14;18(2):4-16)

При осмотре состояние пациента удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное, индекс массы тела составляет 30,1 кг/м², что соответствует ожирению I степени. Легкий акроцианоз. В левой подключичной области определяется рубец и контур имплантированного электрокардиостимулятора. Определяются симметричные отеки нижних конечностей до средней трети голеней.

Пульс симметричный, 82 в мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, сосудистая стенка вне пульсовой волны не пальпируется. Артериальное давление — 138/82 мм рт. ст. Левая граница абсолютной сердечной тупости в пятом межреберье смещена на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца при-

глушены, первый тон над верхушкой ослаблен. Акцент второго тона над легочной артерией. Шумы не выслушиваются.

Перкуторно над легкими ясный легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно — жесткое дыхание над симметричными участками легких. Язык нормального цвета, не увеличен, налета нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный, поколачивание по пояснице безболезненно. Стул регулярный, диурез — ноктурия и периодическое подтекание мочи.

При выполнении пациентом теста с 6-минутной ходьбой дистанция составила 300 метров, что соответствует 3 ФК ХСН.

На ЭКГ (см. рис. 1) отмечены: признаки работы электрокардиостимулятора (ПЭКС) в режиме ААI

с частотой импульсов 84 уд/мин, резкое отклонение электрической оси сердца влево — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; изменения реполяризации в области боковой стенки по типу двухфазных зубцов Т в отведениях I и aVL (гипертрофия ЛЖ с систолической перегрузкой? ишемия?); медленное нарастание зубца r с V1 по V4 (следствие резкого отклонения ЭОС влево? фиброза или рубцовых изменений межжелудочковой перегородки?). Итоги суточного мониторирования ЭКГ не выявили нарушений в работе ПЭКС, отмечена высокая желудочковая эктопическая активность в виде частых экстрасистол и неустойчивого пароксизма желудочковой тахикардии (4 комплекса). По данным эхокардиографии отмечено утолщение межжелудочковой перегородки до 19 мм, задней стенки — до 15 мм при нормальных размерах полости левого желудочка (49 мм). Индекс массы миокарда левого желудочка составил 199 г/м², при относительной толщине стенки ЛЖ 0,57, что соответствует резкой концентрической гипертрофии ЛЖ. Признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ не выявлено. Левое и правое предсердия увеличены (индексы объема 52 мл/м² и 48 мл/м² соответственно). Фракция выброса ЛЖ (метод дисков) умеренно снижена и составляет 46%, год назад ФВ составляла 54%. Отмечена гипокинезия базального и среднего переднеперегородочных сегментов ЛЖ. Имеется диастолическая дисфункция ЛЖ (e' мжп — 3 см/с) с признаками повышения давления наполнения (псевдонормальный паттерн трансмитрального кровотока и высокое отношение E/e' — 13,6). Систолическая функция ПЖ сохранена (TAPSE -28 мм). Систолическое давление в легочной артерии умеренно повышено — 42 мм рт.ст. Ультразвуковое исследование сонных артерий обнаружило единичные стабильные атеросклеротические бляшки, не вызывающие гемодинамически значимых стенозов.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки признаки кардиомегалии, визуализируются тень имплантированного электрокардиостимулятора, а также электрод, в проекции правого предсердия. При исследовании функции внешнего дыхания и выполнении пробы с бронхолитиком obstructивных нарушений не выявлено, ЖЕЛ была в пределах нормы.

Уровень тропонина Т сыворотки незначительно повышен — 46,7 нг/л и оставался примерно на том же уровне при повторных исследованиях, уровень NT-proBNP крови существенно выше референса — 1834 пг/мл. Клинический и биохимический анализы крови и общий анализ мочи — без патологических отклонений.

Таким образом, преобладающим клиническим синдромом у пациента была хроническая сердечная недостаточность, имеющая в своей основе поражение миокарда. С учетом выявленного атеросклероза сонных артерий, изменений

ЭКГ и нарушений локальной кинетики ЛЖ первой диагностической задачей стало исключение ИБС. Однако при коронароангиографии значимых стенозов венечных артерий не обнаружено. Между тем, выявленные при эхокардиографии изменения можно было трактовать как паттерн рестриктивной кардиомиопатии — нормальные размеры желудочков при утолщенных стенках, резко увеличенных предсердиях и высоком давлении наполнения. В рамках дифференциального диагноза рестриктивной кардиомиопатии рассматривались системные инфильтративные процессы, болезни накопления, неинфильтративные процессы в миокарде и эндомиокардиальный фиброз различной природы (см. рис. 2) [5]. С учетом клинико-анамнестических данных и выполненных дополнительных исследований (анализ крови на СРБ, антинуклеарные антитела, ферритин, кальций ионизированный, электрофорез белков сыворотки, скрининг парапротеинов методом иммунофиксации, активность ангиотензинпревращающего фермента) были исключены: системная склеродермия, болезни накопления, гиперэозинофильный синдром, медикаментозные и лучевые поражения миокарда. Наиболее вероятной причиной развития рестриктивной кардиомиопатии оставался амилоидоз сердца, что поддерживалось анамнестическим указанием на двусторонний синдром карпального канала.

В соответствии с рекомендациями Европейских экспертов при подозрении на амилоидоз сердца следует выполнить: скинтиграфию/ОФ-ЭКТ с ⁹⁹Tc пиррофосфатом и гематологические тесты для исключения парапротеинемии, а в зависимости от полученных результатов — выполнить инвазивную или неинвазивную диагностику заболевания [6].

Как известно, основными вариантами амилоидоза сердца являются: AL-амилоидоз и ATTR-амилоидоз (транстиретиновый, «дикий» или наследственный). Отсутствие парапротеинов в сыворотке крови и моче у нашего пациента в значительной мере исключало AL-амилоидоз, а для скринирования ATTR-амилоидоза была выполнена скинтиграфия миокарда с технецием (см. рис. 3), которая выявила интенсивное накопление радиофармпрепарата в области левого желудочка (3-я степень). Таким образом, ATTR-амилоидоз стал рассматриваться как наиболее вероятная причина клинических проявлений сердечной недостаточности. Золотым стандартом диагностики амилоидоза сердца является биопсия миокарда, однако при подозрении на транстиретиновый амилоидоз возможна неинвазивная диагностика, включающая в себя 3 обязательных элемента: отсутствие парапротеинов в сыворотке и моче, 2–3 степень накопления радиофармпрепарата в сердце и положительные МРТ/ЭХО-критерии. Верификация диагноза методом МРТ сердца не представлялась

возможной по причине имплантации МР-несовместимого кардиостимулятора. Тогда дополнительно было выполнено ультразвуковое исследование Strain — систолической деформации ЛЖ. По его итогам отмечено значительное снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) до — (–9,3%), тогда как нижняя граница нормы составляет (–18,5%). Посегментный анализ выявил характерное резкое снижение деформации базальных и средних сегментов ЛЖ при относительной сохранности верхушечных, феномен, получивший название «вишенка на торте» (см. рис. 4.), что стало еще одним косвенным подтверждением амилоидоза. Совокупность всех эхокардиографических признаков удовлетворяла необходимым критериям неинвазивной диагностики (наличие 3 из 3 ключевых признаков и 8 баллов по многопараметрической шкале) и больному был установлен диагноз ATTR-амилоидоза (см. рис. 5).

Следующим и финальным этапом диагностики стало проведение молекулярно-генетического тестирования с целью дифференциации «дикого» и наследственного типов заболевания. В пользу первого свидетельствовал пожилой возраст пациента, в пользу второго — указание на болезнь сердца у сестры. По итогам тестирования выявлено гетерозиготное носительство патогенного варианта гена TTR, который характеризовался заменой нуклеотида цитозина на тимин в позиции 302 нуклеотидной последовательности, что привело к замене аланина на валин в положении 101 аминокислотной цепи транстиретина. Заключительный диагноз был сформулирован следующим образом:

Основной:

Наследственный системный транстиретиновый амилоидоз — ATTRv (гетерозиготный вариант с.302C>T р.А101V) с преимущественным поражением сердца (амилоидная кардиомиопатия), I стадия по UK Staging System 2017. Двусторонний синдром карпального канала.

Распространенный атеросклероз с поражением аорты, коронарных артерий (без гемодинамически значимых стенозов), сосудов головного мозга.

Гипертоническая болезнь III ст. АГ-2 ст., целевое АД достигнуто.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений — крайне высокий.

Осложнения:

Хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, стадия I, III ФК по NYHA; Пароксизмальная форма ФП, вне пароксизма, CHA2DS2VASc — 3, HAS-BLED — 1, EHRA — 2. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan. Органическая дисфункция синусового узла по типу синдрома синдрома «тахибради»: синоатриальная блокада 2-3 ст., постоянно возвратная предсердная тахикардия, Имплантация ПЭКС (Medtronic Adapta) в режиме AAIR от 06.2020 г.

Сопутствующие заболевания:

Хронический бронхит, вне обострения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, катаральный рефлюкс-эзофагит. Гиперплазия предстательной железы. Стриктура уретры в области ладьевидной ямки (уретропластика от 10.2021 г., ТУР предстательной железы 01.11.2022 г.), нейрогенный мочевой пузырь.

С целью каскадного скрининга исследована родословная пациента, у него отсутствуют дети, а установить, кто из родителей был носителем мутации, не представлялось возможным. Сестре, которая проживает за рубежом, была выполнена МРТ-сердца, при которой выявлены типичные косвенные признаки ATTR-амилоидоза — гипертрофия стенок ЛЖ, отсроченное накопление РФП интрамиокардиально, субэпикардиально и субэндокардиально преимущественно в базальных отделах ЛЖ с аномальной кинетикой гадолиния, а также значительное повышение объема внеклеточного пространства (см. рис. 6), ожидаются результаты генетического исследования.

Пациенту назначена симптоматическая терапия ХСН с умеренно сниженной ФВ: петлевой диуретик торасемид (5 мг/сут), антагонист альдостерона спиронолактон (25 мг/сут), дапаглифлозин (10 мг/сут) бисопролол (5 мг/сут), апиксабан (10 мг/сут). В качестве патогенетического лечения назначен селективный стабилизатор транстиретина — тафамидис в дозе 61 мг/сутки.

Больным ATTR-амилоидозом необходимо наблюдение, которое по существующим рекомендациям должно быть следующим:

Каждые 6 месяцев:

- Клиническая и функциональная оценка состояния пациента (частота госпитализаций по поводу ухудшения СН, повышение класса СН по NYHA, снижение качества жизни по опросникам KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) или EQ-5D;
- Тест с 6-минутной ходьбой;
- Исследование лабораторных маркеров (обязательно NT-proBNP, тропонин);
- Осмотр невролога.

Каждые 12 месяцев:

- ЭХОКГ / МРТ;
- СМ-ЭКГ;
- Офтальмологический осмотр.

Через 2 месяца приема тафамидиса на контрольном осмотре пациент отметил увеличение толерантности к физической нагрузке: во время теста с 6-минутной ходьбой он прошел 400 м, что соответствует 2ФК ХСН по NYHA; при эхокардиографии отмечено снижение величины систолического давления в легочной артерии с 42 до 30 мм рт. ст.; некоторое улучшение глобального strain с (–9,3%) до (–10,5%), при этом создалось впечатление об увеличении площади зоны удовлетворительной деформации миокарда в области верхушки ЛЖ (см. рис. 7). Продолжено дальнейшее наблюдение за пациентом.

Наследственный вариант транстретинового амилоидоза вызван мутациями единственного гена TTR, который расположен на длинном плече 18-й хромосомы. Характерен аутосомно-доминантный тип передачи заболевания с очень вариабельной пенетрантностью. Многие носители патогенных генетических вариантов могут оставаться бессимптомными вплоть до пожилого или старческого возраста [4]. У нашего пациента выявлен вариант, ассоциированный преимущественно с сердечным фенотипом заболевания, однако встречаются как фенотипы с преобладающими внесердечными, в основном, неврологическими проявлениями, так и смешанные клинические варианты [7]. Внесердечные проявления наследственного транстретинового амилоидоза вызваны отложением фибрилл в других тканях — сухожилиях, связках, эндоневральных сосудах, периневральных пространствах, стекловидном теле и роговице, почки вовлекаются в процесс редко, их изменения вторичны по отношению к прогрессирующей дисфункции сердца [8, 9]. Типичными внесердечными проявлениями ATTR-амилоидоза выступают: мышечно-скелетные нарушения (синдром карпального канала, стеноз позвоночного канала, дистальный разрыв сухожилия бицепса плеча — синдром Попейе и сухожилий других мышц и др.), полинейропатии (дистальные нейропатии, мышечная слабость, падения), автономная дисфункция (ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция, нарушения пищеварения — анорексия, тошнота, рвота, запоры/диарея/малабсорбция) и поражения глаз (синдром «сухого глаза», помутнение стекловидного тела) [9]. Двусторонний синдром карпального канала стал частью клинической картины и в описываемом нами случае.

При амилоидной кардиомиопатии происходит отложение фибрилл в межмышечном (интерстициальном) пространстве и вокруг мелких сосудов, что приводит к инфильтративному утолщению стенок левого желудочка, а отложение амилоида вдоль артериол и капилляров вызывает микрососудистую ангиопатию. Последняя вызывает хроническую микроваскулярную ишемию миокарда, которая наряду с активацией амилоидом фибробластов приводит к ускоренному формированию интерстициального фиброза и развитию вторичного диффузного кардиосклероза с очаговой компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов. Все вышеперечисленное делает миокард жестким, ригидным, неспособным к адекватному растяжению в процессе наполнения, вызывая прогрессирующее ухудшение диастолической функции сердца [10]. В результате постепенной утраты кардиомиоцитов начинает снижаться и сократительная функция миокарда, она может усугубляться дисфункцией поврежденных амилоидом клапанов сердца (аортальный стеноз). Вышеперечисленные изменения, а также инфильтрация амилоидом тканей прово-

дящей системы сердца приводят к развитию сердечных блокад и разнообразных нарушений ритма, которые стали одними из самых ярких клинических проявлений болезни у нашего пациента. Они же могут стать причиной внезапной смерти, частота которой, например, у больных AL-амилоидозом может достигать 33% в первые 3 месяца после установления диагноза [11, 12]. Имплантация кардиостимулятора в рассматриваемой клинической ситуации представляется своевременной, однако появление фибрилляции предсердий и высокий риск развития нарушений АВ-проводения требуют рассмотрения замены устройства на двухкамерное.

Сегодня существуют обнадеживающие перспективы патогенетического лечения ATTR-амилоидоза, разработаны фармакологические средства коррекции заболевания, направленные на следующие механизмы его развития:

- Ингибирование синтеза транстретина малыми интерферирующими РНК (инотерсен, патисиран, вутрисиран).
- Стабилизация тетрамера транстретина (дифлунисал, тафамидис).
- Выведение уже накопленного амилоида (антиамилоидные антитела — находятся на стадии клинических испытаний).

Единственное лекарственное средство, зарегистрированное в России — Тафамидис (Tafamidis), он связывается с тироксин-связывающим сайтом транстретина и тем самым стабилизирует тетрамер. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ATTR-АСТ лекарство снижало общую смертность и частоту госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин у больных ATTR-амилоидозом различных типов, способствовало сохранению качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам [13]. Стоимость лечения высока, но лекарство доступно по специальной программе, в рамках которой наш пациент и получает лечение.

Заключение:

- ATTR-амилоидоз встречается гораздо чаще, чем принято думать, особенно высока его распространенность среди пациентов пожилого или старческого возраста, это касается и врожденных форм заболевания.
- Существуют возможности ранней неинвазивной диагностики ATTR-амилоидоза и средства его эффективной терапии, которые позволяют избежать многих жизнеопасных и необратимых осложнений.
- Сложность диагностики заболевания обусловлена системностью и разнообразием проявлений, которые часто трактуются в рамках «возрастной» коморбидности, могут дезориентировать врача и стать причиной неэффективных обращений к «узким» специалистам, бесполезного или даже опасного лечения.

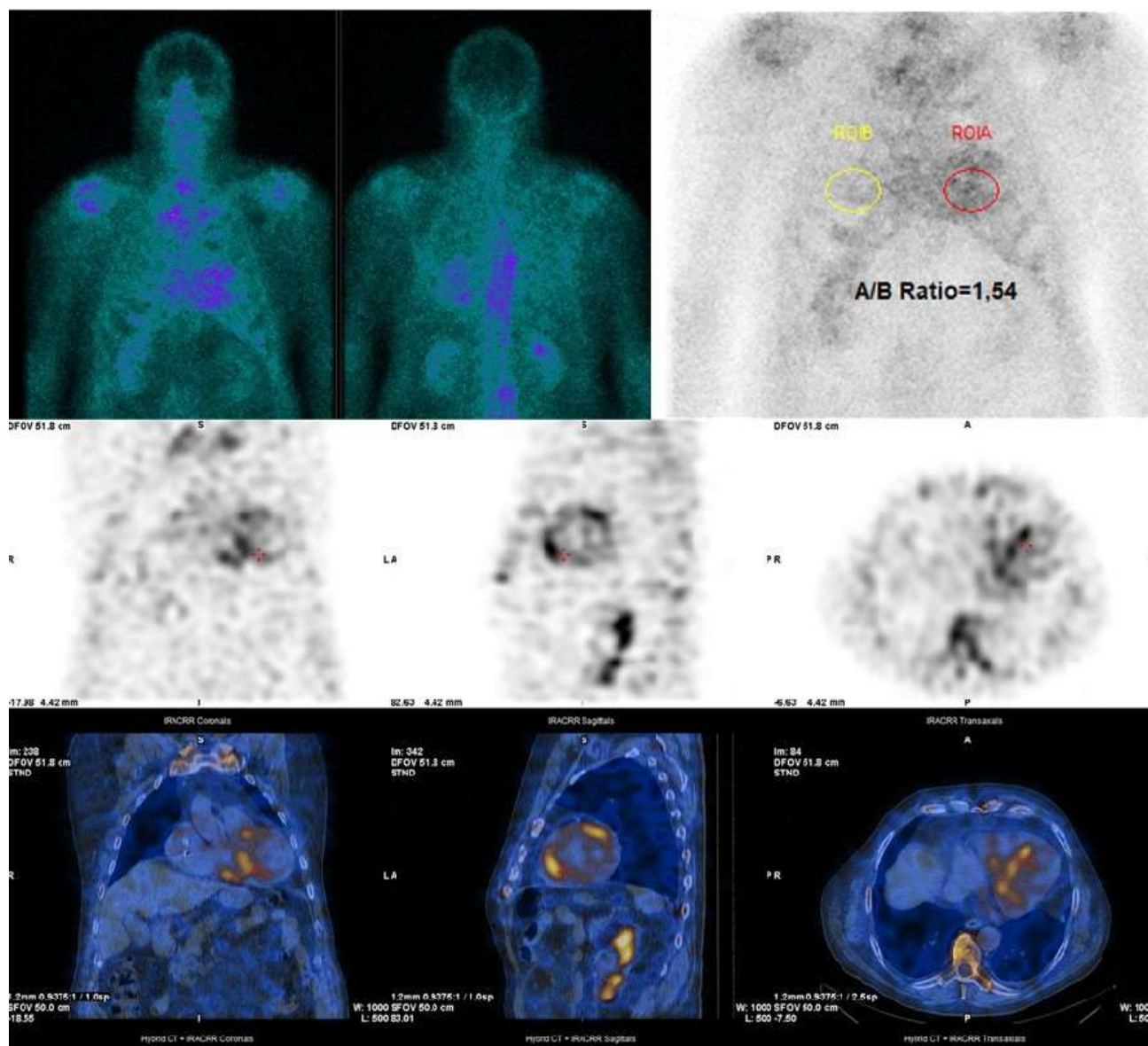


Рис. 3. Данные сцинтиграфии и ОФЭКТ с ^{99}Tc пирофосфатом.

При отсроченных сцинтиграммах грудной клетки визуализируется повышенное накопление радиофармацевтического препарата в области левого желудочка (верхний ряд изображений в цветовой и серошкальной гамме). Коэффициент дифференциального накопления по отношению к коллатеральной области составляет 1,54, по полуколичественной визуальной шкале уровень накопления соответствует Grade 3. Также обращает на себя внимание значительное снижение накопления радиофармацевтического препарата в длинных трубчатых костях, вызванное тем, что миокард «оттягивает» радиофармпрепарат на себя. В среднем и нижнем рядах изображений отражено распределение радиофармпрепарата во фронтальной, сагиттальной и поперечной плоскостях при сцинтиграфии (средний ряд) и при ОФЭКТ (нижний ряд). Отчетливо прослеживается избыточное кольцевидное накопление ^{99}Tc в стенках левого желудочка, преимущественно в его базальных отделах

Fig. 3. Scintigraphy and SPECT data with ^{99}Tc pyrophosphate.

Delayed scintigrams of the chest show increased accumulation of the radiopharmaceutical in the left ventricle (top row of images in color and grayscale). The differential accumulation coefficient relative to the collateral area is 1.54, and on a semi-quantitative visual scale, the accumulation level corresponds to Grade 3. Also noteworthy is the significant decrease in the accumulation of the radiopharmaceutical in the long tubular bones, caused by the myocardium “pulling” the radiopharmaceutical towards itself. The middle and lower rows of images show the distribution of the radiopharmaceutical in the frontal, sagittal, and transverse planes during scintigraphy (middle row) and SPECT (lower row). There is a clear excess ring-shaped accumulation of ^{99}Tc in the walls of the left ventricle, mainly in its basal sections

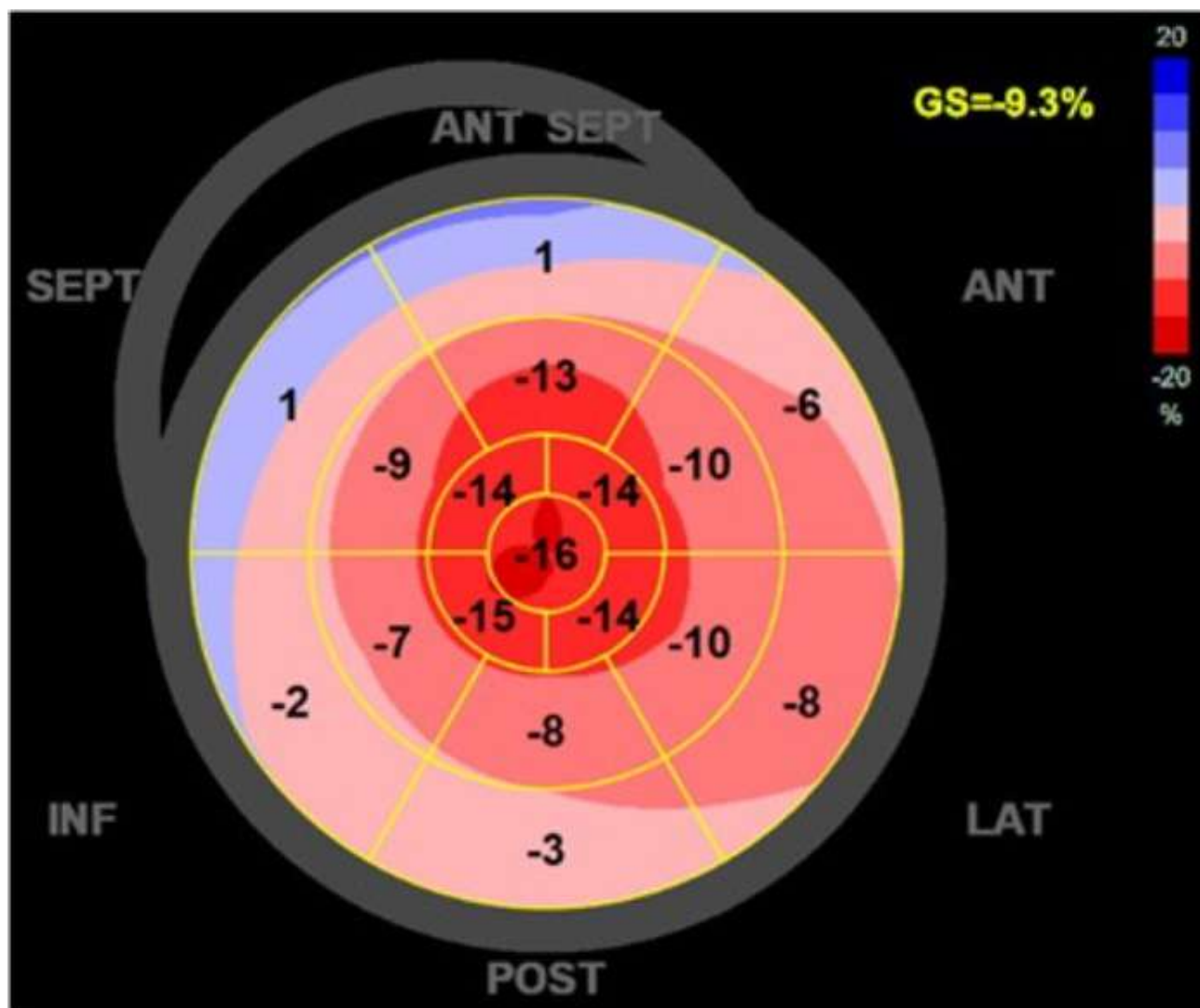


Рис. 4. Результаты исследования strain левого желудочка (ЛЖ) у больного К. Данные представлены в виде диаграммы «бычий глаз». В центре цветом и цифрами отражается степень деформации верхушечных сегментов, по направлению к периферии — средних и базальных. Интенсивность красной окраски отражает выраженность систолической деформации миокарда, сегменты, окрашенные синим — движутся парадоксально. Из диаграммы следует, что наилучшую сократимость демонстрируют верхушечные сегменты, которые окрашиваются ярким красным цветом, средние, и особенно базальные сегменты имеют более бледную окраску. Этот феномен образно описывают как «вишенку на торте». Несмотря на более высокую деформируемость верхушки, ее величина остается ниже нормальных значений (-18,5%), как и величина глобального strain (GS) ЛЖ, отраженная в правом верхнем углу рисунка. Причина выявленных изменений заключается в том, что амилоид преимущественно откладывается в базальных и средних сегментах миокарда, где наблюдается выраженное снижение продольной деформации, в то же время функция верхушки левого желудочка остается относительно сохранной

Fig. 4. Results of left ventricular (LV) strain analysis in patient K. The data are presented in a bull's-eye diagram. The center shows the degree of deformation of the apical segments in color and numbers, and the periphery shows the degree of deformation of the middle and basal segments. The intensity of the red color reflects the severity of systolic myocardial deformation, while the segments colored blue move paradoxically. The diagram shows that the apical segments, which are colored bright red, demonstrate the best contractility, while the middle and especially the basal segments are paler in color. This phenomenon is figuratively described as "the cherry on top." Despite the higher deformability of the apex, its value remains below normal (-18.5%), as does the global strain (GS) of the LV, shown in the upper right corner of the figure. The reason for the changes identified is that amyloid is predominantly deposited in the basal and middle segments of the myocardium, where there is a marked decrease in longitudinal deformation, while the function of the left ventricular apex remains relatively intact

ЭХОКГ — критерий амилоидоза сердца:

Необъяснимое утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм

+

Критерий 1 или Критерий 2:

Критерий 1:

2 положительных признака из 3-х:

- Диастолическая дисфункция 2-3 ст.
- $\downarrow$ скорости тканевых доплеровских волн s' , e' и a' (< 5 см/с)
- $\downarrow$ глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) $< (-15\%)$

Критерий 2:

Многopараметрическая эхокардиографическая оценка ≥ 8 баллов

- Относительная толщина стенки ЛЖ (МЖП+ЗСЛЖ)/КДРЛЖ > 0.6 – 3 балла
- $E/e' > 11$ – 1 балл
- TAPSE ≤ 19 мм – 2 балла
- Значение глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) $< (-13\%)$ – 1 балл
- Отношение систолической продольной деформации верхушки к основанию (ABR) > 2.9 – 3 балла

MPT критерий амилоидоза сердца

Критерий 1 + Критерий 2:

Критерий 1:

Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное отсроченное накопление контраста при LGE

Критерий 2:

Аномальная кинетика гадолиния

Критерий 3:

Увеличение внеклеточного объема - $ECV \geq 0.40\%$
(подкрепляющий, но необязательный признак)

Рис. 5. Эхокардиографические и МРТ-критерии для неинвазивной и инвазивной (при биопсии несердечных тканей) диагностики амилоидоза сердца (Цит. по Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568)

Fig. 5. Echocardiographic and MRI criteria for noninvasive and invasive (with biopsy of noncardiac tissues) diagnosis of cardiac amyloidosis (Cited from Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568)

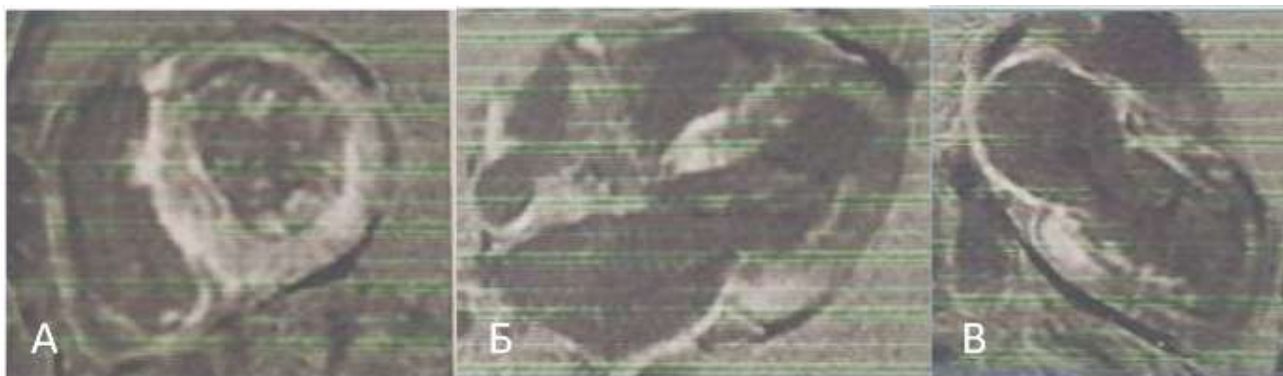


Рис. 6. Данные МРТ сердца с контрастным усилением сестры больного К.

Представлены 3 среза сердца: двухкамерное сечение по короткой оси на уровне базальных сегментов (А), 4-х камерное сечение по длинной оси (Б), 2-х камерное сечение по длинной оси ЛЖ (В). Отмечается выраженная гипертрофия стенок ЛЖ, при этом толщина межжелудочковой перегородки достигает 14–15 мм. Более интенсивное белое окрашивание стенки ЛЖ отражает отсроченное накопление контраста, которое происходит трансмурально, субэпикардially и субэндокардially в базальных сегментах, субэпикардially и субэндокардially в средних сегментах миокарда ЛЖ. Выведение контраста замедлено. ECV резко увеличен и составляет 60–70% (в норме 20–30%). При динамическом исследовании отмечены диффузная гипокинезия стенок ЛЖ и резкое снижение его глобальной сократимости (ФВ — 33%), что может свидетельствовать о далеко зашедшем процессе

Fig. 6. Contrast-enhanced cardiac MRI data of the patient's sister K.

Three heart sections are presented: a two-chamber section along the short axis at the level of the basal segments (A), a four-chamber section along the long axis (B), and a two-chamber section along the long axis of the LV (C). There is marked hypertrophy of the LV walls, with the interventricular septum reaching a thickness of 14–15 mm. More intense white staining of the LV wall reflects delayed contrast accumulation, which occurs transmurally, subepicardially, and subendocardially in the basal segments, subepicardially and subendocardially in the middle segments of the LV myocardium. Contrast elimination is slowed down. ECV is sharply increased and amounts to 60–70% (normally 20–30%). A dynamic study revealed diffuse hypokinesis of the LV walls and a sharp decrease in its global contractility (EF — 33%), which may indicate an advanced process

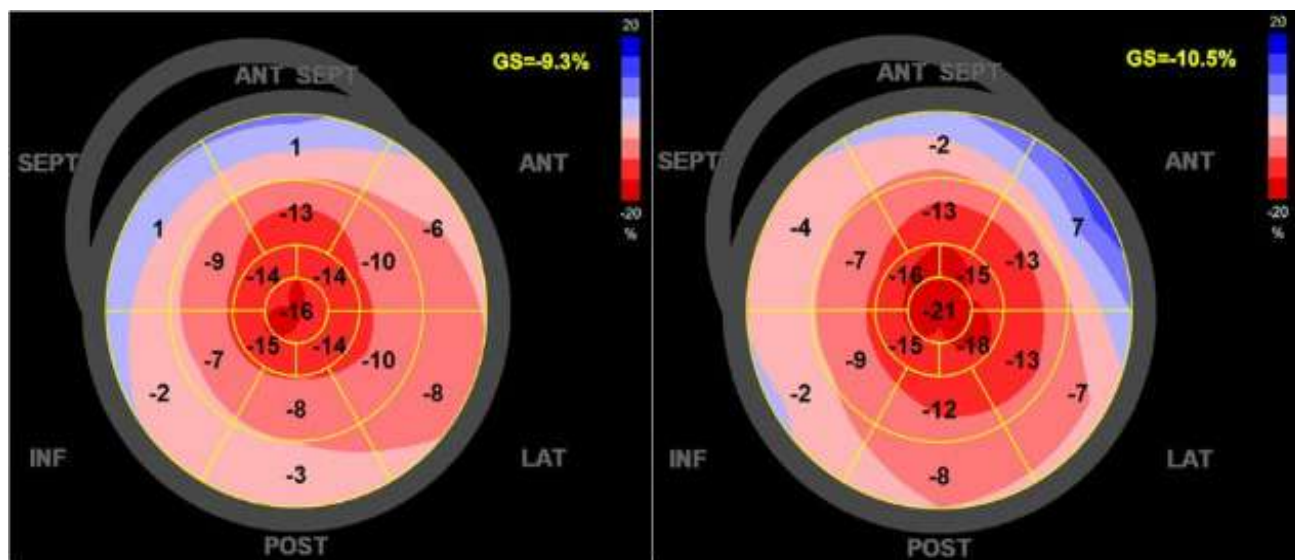


Рис. 7. Результаты исследования strain левого желудочка (ЛЖ) у больного К. до и после двухмесячного лечения стабилизатором транстиретирина тафамидисом.

Данные представлены в виде диаграмм «бычий глаз». Левая диаграмма отражает исходные данные, правая — полученные в ходе лечения. Отчетливо видно расширение зоны более интенсивной окраски в области верхушки, несколько увеличилось и значение глобальной продольной деформации (GS) от (-9,3%) исходно до (-10,5). К этим данным следует относиться с известной долей осторожности ввиду спонтанной вариабельности результатов, наблюдающихся при повторных измерениях

Fig. 7. Results of left ventricular (LV) strain analysis in patient K. before and after 2 months of treatment with the transthyretin stabilizer tafamidis.

The data are presented in bull's-eye diagrams. The left diagram shows the baseline data, while the right diagram shows the data obtained during treatment. There is a clear expansion of the more intensely colored area at the top, and the global longitudinal strain (GLS) value has increased slightly from (-9.3%) at baseline to (-10.5). These data should be treated with a degree of caution due to the spontaneous variability of results observed in repeated measurements

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Список источников

- González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, № 38. P. 2585–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>. PMID: 26224076.
- Bennani Smires Y., Victor G., Ribes D. et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 32, № 9. P. 1403–1413. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0915-z>. PMID: 27240600
- Никифорова Т. В., Чарая К. В., Щекочихин Д. Ю. и др. Первые данные о распространенности транстретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России // *Кардиология*. 2024. Т. 64, № 4. С. 54–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.4.n2611>.
- Ruberg F. L., Maurer M. S. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*. 2024. Vol. 331, № 9. P. 778–791.
- Gowda S. N., Ali H. J., Hussain I. Overview of Restrictive Cardiomyopathies // *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022. Vol. 18, № 2. P. 4–16. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1078>. PMID: 35414858; PMCID: PMC8932380.
- Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y. et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, № 16. P. 1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
- Poli L., Labella B., Cotti Piccinelli S. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy // *Front Neurol*. 2023. Vol. 14. P. 1242815. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1242815>. PMID: 37869146; PMCID: PMC10585157.
- Nativi-Nicolau J. N., Karam C., Khella S., Maurer M. S. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness // *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27, № 3. P. 785–793. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10080-2>. PMID: 33609196; PMCID: PMC9033715.
- Kittleson M., Ruberg F., Ambardekar A. 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 // *JACC*. 2023. Vol. 81, № 11. P. 1076–1126.
- Koike H., Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights // *Biomedicines*. 2019. Vol. 7, № 1. P. 11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010011>. PMID: 30764529; PMCID: PMC6466231.

- Sayed R. H., Rogers D., Khan F. et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, № 18. P. 1098–105. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu506>. PMID: 25549725.
- Martinez-Naharro A., Hawkins P. N., Fontana M. Cardiac amyloidosis // *Clin Med (Lond)*. 2018. Vol. 18, Suppl 2. P. s30–s35. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>. PMID: 29700090; PMCID: PMC6334035.
- Maurer M. S., Schwartz J. H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, № 11. P. 1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>. PMID: 30145929.

References

- González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>. PMID: 26224076.
- Bennani Smires Y., Victor G., Ribes D. et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1403–1413. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0915-z>. PMID: 27240600
- Nikiforova T. V., Charaya K. V., Shchekochikhin D. Yu. et al. First data on the prevalence of transthyretin amyloidosis in left ventricular hypertrophy in Russia. *Cardiology*. 2024;64(4):54–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.4.n2611>.
- Ruberg F. L., Maurer M. S. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*. 2024;331(9):778–791.
- Gowda S. N., Ali H. J., Hussain I. Overview of Restrictive Cardiomyopathies. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022;18(2):4–16. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1078>. PMID: 35414858; PMCID: PMC8932380.
- Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y. et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
- Poli L., Labella B., Cotti Piccinelli S. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol*. 2023;14:1242815. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1242815>. PMID: 37869146; PMCID: PMC10585157.
- Nativi-Nicolau J. N., Karam C., Khella S., Maurer M. S. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):785–793. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10080-2>. PMID: 33609196; PMCID: PMC9033715.
- Kittleson M., Ruberg F., Ambardekar A. 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. *JACC*. 2023;81(11):1076–1126.
- Koike H., Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicines*. 2019;7(1):11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010011>. PMID: 30764529; PMCID: PMC6466231.
- Sayed R. H., Rogers D., Khan F. et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1098–105. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu506>. PMID: 25549725.
- Martinez-Naharro A., Hawkins P. N., Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s30–s35. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>. PMID: 29700090; PMCID: PMC6334035.
- 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):1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>. PMID: 30145929.

Информация об авторах

Воробьева Снежана Викторовна, врач-терапевт терапевтического отделения №3 клиники НИИ нефрологии клиники научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), blaze04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5659-4731>; **Молоковских Станислава Витальевна**, врач-терапевт терапевтического отделения №3 клиники НИИ нефрологии клиники научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Dr.molokovskikh@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6854-5354>; **Чапля Владислава Олеговна**, клинический ординатор по специальности «Терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой имени академика М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), chaplya_vo@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2796-8755>; **Григорьева Наталья Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач-терапевт терапевтического отделения №3 клиники НИИ нефрологии клиники научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), e-mail:lucas69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4631-2766>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой имени академика М. Д. Тушинского, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Боровская Елена Анатольевна**, заведующая отделением функциональной диагностики, кандидат медицинских наук, доцент кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), e.a.borovskaya@yandex.ru; **Владимирова Юлия Федоровна**, врач функциональной диагностики, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Juliyavladimirova@yandex.ru; **Кириллова Елена Владимировна**, врач ультразвуковой диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ekirillova78@gmail.com.

Information about authors

Snezhana V. Vorobyeva, physician of the therapeutic department 3 of the Clinic of the research Institute of Nephrology of the Clinic of the Clinical research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), blaze04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5659-4731>; **Stanislava V. Molokovskikh**, physician of the therapeutic department 3 of the Clinic of the research Institute of Nephrology of the Clinic of the Clinical research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Dr.molokovskikh@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6854-5354>; **Vladislava O. Chaplya**, resident of Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), chaplya_vo@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2796-8755>; **Natalia D. Grigoreva**, Cand. of Sci. (Med.), head of the therapeutic department 3 of the Clinic of the research Institute of Nephrology of the Clinic of the Clinical research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), e-mail:lucas69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4631-2766>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Elena A. Borovskaya**, Head of the Functional Diagnostics Department, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Functional Diagnostics Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), e.a.borovskaya@yandex.ru; **Yulia F. Vladimirova**, Doctor of Functional Diagnostics, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Functional Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Juliyavladimirova@yandex.ru; **Elena V. Kirillova**, ultrasound diagnostics physician, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ekirillova78@gmail.com.