

**Е.В. Резник^{*1,2}, Т.Л. Нгуен¹, Е.А. Степанова²,
Д.В. Устюжанин³, И.Г. Никитин^{1,4}**

¹ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

² — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

³ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ — ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный Центр» МЗ РФ, Москва, Россия

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА И КАРДИОЛОГА

**E.V. Reznik^{*1,2}, T.L. Nguyen¹, E.A. Stepanova²,
D.V. Ustyuzhanin³, I.G. Nikitin^{1,4}**

¹ — Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — «City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov» of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

³ — National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

⁴ — Federal State Autonomous Institution Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight

Резюме

Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) — поражение сердца, обусловленное внеклеточным отложением амилоида. В ряде случаев может быть локальное поражение структур сердца, например, предсердий, чаще поражение сердца является частью системной (генерализованной) патологии. В зависимости от белка-предшественника амилоида выделяют 36 типов амилоидоза, среди которых — наследственные и приобретенные формы. Амилоидоз сердца необходимо диагностировать как при выявлении амилоидной инфильтрации при эндомикардиальной биопсии, так и при утолщении стенки левого желудочка >12 мм в отсутствии артериальной гипертензии или других причин для развития гипертрофии левого желудочка при выявлении амилоида внесердечной локализации. Сердце чаще всего поражается при AL-, ATTR-, AA-, AANF-типах амилоидоза. Скрининговое обследование на амилоидоз необходимо при хронической сердечной недостаточности неясной этиологии (особенно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка), рефрактерной к терапии, в сочетании с протеинурией и хронической болезнью почек 4-5 стадии; идиопатической фибрилляции предсердий и нарушениях проводимости, утолщении стенки левого желудочка неясной этиологии, наличии низкого вольтажа зубцов при электрокардиографии, необъяснимой артериальной гипотензии и легочной гипертензии. Скрининг на амилоидоз должен включать как неинвазивные методы, в т.ч. электрофорез и иммунофиксацию белков крови и мочи, исследование на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа, ⁹⁹Tc-DPD-сцинтиграфию, генетическое тестирование (при подозрении на наследственные варианты амилоидоза), так и морфологическое исследование биоптатов различной локализации с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, альбуминурия, нефротический синдром

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (№ госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2)

*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Благодарности

Авторы выражают благодарность главному врачу ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ Саликову А.В. за административную поддержку работы

Статья получена 01.10.2020 г.

Принята к публикации 10.11.2020 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА И КАРДИОЛОГА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 430-457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457

Abstract

Cardiac amyloidosis (amyloid cardiomyopathy) is a disease damage to the heart caused by extracellular amyloid deposition. In some cases, there may be local damage to the structures of the heart, for example, the atria; more often, heart damage is part of a systemic (generalized) pathology. Depending on the amyloid precursor protein, 36 types of amyloidosis are described, among which hereditary and acquired forms are distinguished. Cardiac amyloidosis is diagnosed 1) in the case of the amyloid infiltration in the myocardial biopsates or 2) in the case of non-cardiac amyloid deposition and the left ventricular wall thickening >12 mm without arterial hypertension and other reasons. The heart is most often affected in AL-, ATTR-, AA-, AANF-types of amyloidosis. Cardiac amyloidosis should be considered in patients with a heart failure with an unclear etiology, especially with preserved left ventricular ejection fraction, refractory to treatment, with proteinuria and CKD 4-5, in patients with idiopathic atrial fibrillation and conduction disturbances, in patients with left ventricular wall thickening of unclear etiology, low ECG voltage, unexplained arterial hypotension and pulmonary hypertension. Screening for cardiac amyloidosis should include non-invasive methods such as electrophoresis and immunofixation of blood and urine proteins, the free light lambda and kappa chains of immunoglobulins, ⁹⁹Tc-DPD scintigraphy, genetic testing (if hereditary variants of amyloidosis are suspected), as well as a histological examination of biopsy samples stained with Congo red and polarizing microscopy.

Key words: *cardiac amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, chronic heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease, albuminuria, nephrotic syndrome*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation (R&D state registration number AAAA-A18-118040390145-2)

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the chief physician of the City Clinical Hospital. V.M. Buyanova of the Moscow City Health Department Salikov A.V. for administrative support of the work

Article received on 01.10.2020

Accepted for publication on 10.11.2020

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A. et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 430-457. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457

АГ — артериальная гипертензия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТТР — транстиретин, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического фактора

Введение

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического гликопротеида (амилоида) [1]. Амилоидная инфильтрация тканей и органов может приводить к увеличению их размеров, повреждению/гибели клеток и нарушению их функционирования [2, 3]. Клиническая картина разнообразна и зависит от того, в каких органах откладывается амилоид и насколько нарушается их функция. Несмотря на то, что амилоидоз нередко встречается в клинической практике, к сожалению, эта проблема оставлена без внимания со стороны Российских научных обществ, периодических изданий и врачей, которые, даже несмотря на свой опыт и высокую

квалификацию, не диагностируют амилоидоз, тем более кардиальный. В данном обзоре освещены вопросы современной классификации, кинической картины, диагностики и ведения пациентов с амилоидозом сердца.

Классификация амилоидоза

В зависимости от белка-предшественника амилоида в настоящее время выделяют 36 типов амилоидоза (Таблица 1) [4].

С клинической точки зрения выделяют локальные и системные (генерализованные) формы амилоидоза: локальные характеризуются вовлечением одного органа, системные — многих органов и систем [5].

Таблица 1. Классификация амилоидоза [4]
Table 1. Classification of amyloidosis [4].

Тип/ Type	Белок-предшествен- ник/место продукции при системных формах/ Precursor protein/place of its synthesis in systemic forms	Системный(С), Локальный (Л)/ Systemic (S) and/or localized (L)	Приобре- тенный (П), наследствен- ный (Н)/ Acquired (A) or hereditary (H)	Органы, которые поражаются/ Target organs
AL	Λ и κ-легкие цепи иммуноглобулинов (Ig)/костный мозг/ Λ and κ-immunoglobulin light chain/ Bone marrow	C, Λ/ S, L	П, Н/ A, H	Все органы, кроме центральной нервной системы (ЦНС), почти патогномичны периорбитальная пурпура и макроглоссия/ All organs, usually except CNS, macroglossia and periorbital purpura are almost pathognomonic
АН	Тяжелые цепи Ig/ Immunoglobulin heavy chain	C, Λ/ S, L	П/ A	Все органы, кроме ЦНС/ All organs except CNS
AA	Сывороточный амилоид A (SAA-белок) / печень/ Serum amyloid A (SAA-protein) / liver	C/ S	П/ A	Все органы, кроме ЦНС/ All organs except CNS
ATTR	Транстиретин дикий/печень/ Transthyretin, wild type/liver	C/ S	П/ A	Сердце (больше у мужчин) сухожилия, связки, синовиальная оболочка/ Heart mainly in males, Lung, Ligaments, Tenosynovium
	Транстиретин мутантный/печень/ Transthyretin, variants/liver	C/ S	Н	Периферическая нервная система, в т.ч. вегетативная, сердце, глаза, мягкая и паутинная оболочки головного мозга/ PNS, ANS, heart, eye, leptomen
Aβ ₂ M	β ₂ -микроглобулин дикий/ β ₂ -Microglobulin, wild type	C/ S	П/ A	Ассоциированный с гемодиализом: опорно- двигательный аппарат/ Hemodialysis associated: Musculoskeletal System
	β ₂ -микроглобулин мутантный/ β ₂ -Microglobulin, variant	C/ S	Н	Ассоциированный с гемодиализом: вегетативная нервная система/ Hemodialysis associated: ANS
AGel	Гелсолин/ Gelsolin, variants	C/ S	Н	Периферическая нервная система, роговица/ PNS, cornea
AApoAI	Аполипопротеин A I/ Apolipoprotein A I, variants	C/ S	Н	Сердце, печень, почки, периферическая нервная система, яички, гортань, кожа/ Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Аполипопротеин A II/ Apolipoprotein A II, variants	C/ S	Н	Почки/ Kidney
AApoAIV	Аполипопротеин A IV/ Apolipoprotein A IV, variants	C/ S	П/ A	Почки/ Kidney
AApoCII	Аполипопротеин C II/ Apolipoprotein C II, variants	C/ S	Н	Почки/ Kidney
AApoCIII	Аполипопротеин C III/ Apolipoprotein C III, variants	C/ S	Н	Почки/ Kidney
ALys	Лизоцим/ Lysozyme, variants	C/ S	Н	Почки/ Kidney
ALECT2	Лейкоцитарный хемотаксический фактор-2/ Leukocyte Chemotactic Factor-2	C/ S	П/ A	Почки/ Kidney
AFib	Фибриноген α/ Fibrinogen α, variants	C/ S	Н	Почки/ Kidney
ACys	Цистатин C/ Cystatin C, variants	C/ S	Н	Периферическая нервная система, кожа/ PNS, skin
ABri	ABriPP/ ABriPP, variants	C/ S	Н	ЦНС/ CNS
Adan	ADanPP/ ADanPP, variants	Λ/ L	Н	ЦНС/ CNS

Таблица 1. [Окончание]
Table 1. [The end].

Тип/ Type	Белок-предшествен- ник/место продукции при системных формах/ Precursor protein/place of its synthesis in systemic forms	Системный (С), Локальный (Л)/ Systemic (S) and/or localized (L)	Приобре- тенный (П), наследствен- ный (Н)/ Acquired (A) or hereditary (H)	Органы, которые поражаются/ Target organs
Aβ	β-белок дикий/ Ab protein precursor, wild type	Л/ L	П/ A	ЦНС/ CNS
	β-белок вариантный/ Ab protein precursor, variant	Л/ L	Н	ЦНС/ CNS
AαSyn	α-Synuclein	Л/ L	П/ A	ЦНС/ CNS
Atau	Tau	Л/ L	П/ A	ЦНС/ CNS
APrP	Прионовый белок дикий/ Prion protein, wild type	Л/ L	П/ A	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальная инсомния/ CJD, fatal insomnia
	Прионовый белок вариантный/ Prion protein variants	Л/ L	Н	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, фатальная инсомния, периферическая нервная система/ CJD, GSS syndrome, fatal insomnia, PNS
Acal	Прокальцитонин/ (Pro)calcitonin	Л/ L	П/ A	Опухоль из С-клеток щитовидной железы/ C-cell thyroid tumors
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид/ Islet amyloid polypeptide	Л/ L	П/ A	Островки Лангерганса, инсулинома/ Islets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Предсердный натрийуретичес- кий пептид (ANF) / предсердия/ Atrial natriuretic factor / atria	Л/ L	П/ A	Изолированный амилоидоз предсердий/ Cardiac atria
APro	Пролактин/ Prolactin	Л/ L	П/ A	Пролактинома гипофиза/ Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Инсулин/ Insulin	Л/ L	П/ A	Ятрогенный в области инъекций/ Iatrogenic, local injection
ASPC	Белок сурфактанта легких/ Lung surfactant protein	Л/ L	П/ A	Легкие/ Lung
AGal7	Галектин 7/ Galectin 7	Л/ L	П/ A	Кожа/ Skin
ACor	Корнеодесмозин/ Corneodesmosin	Л/ L	П/ A	Ороговевший эпителий, волосяные фолликулы/ Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Лактадгерин/ Lactadherin	Л/ L	П/ A	Сенильные изменения аорты/ Senile aortic media
Aker	Кератоэпителин/ Kerato-epithelin	Л/ L	П/ A	Роговица/ Cornea
ALac	Лактоферрин/ Lactoferrin	Л/ L	П/ A	Роговица/ Cornea
AOAAP	Одонтогенный амелобласт- ассоциированный протеин/ Odontogenic ameloblastassociated protein	Л/ L	П/ A	Одонтогенные опухоли/ Odontogenic tumors
ASem1	Семеногелин 1/ Semenogelin 1	Л/ L	П/ A	Семенные пузырьки/ Vesicula seminalis
AEnf	Энфурвитин/ Enfurvitide	Л/ L	П/ A	Ятрогенный/ Iatrogenic
ACatK	Катепсин К/ Cathepsin K	Л/ L	П/ A	Опухоль-ассоциированный/ Tumor associated

Abbreviations: ANS — autonomic nervous system, CJD — creutzfeldt Jakob disease, CNS — central nervous system, GSS — Gerstmann–Straußler–Scheinker, PNS — peripheral nervous system

Определение амилоидоза сердца

Амилоидоз сердца (амилоидную кардиомиопатию) необходимо диагностировать при выявлении амилоидной инфильтрации при эндомикардиальной би-

опсии или при выявлении амилоида внесердечной локализации и утолщении стенки левого желудочка (ЛЖ) >12 мм в отсутствии артериальной гипертензии (АГ) или других потенциальных причин развития гипертрофии ЛЖ [6].

Таблица 2. Основные типы амилоидоза с поражением сердца [2, 7]
Table 2. Main types of amyloidosis with cardiac involvement [2, 7]

Тип/ Type	Возраст/ Age, years	Пол/ Gender	Характерные лабораторные данные/ Laboratory data	Лечение/ Treatment
AL	>50 лет	М ≥ Ж/ M ≥ F	Повышение свободных лямбда или каппа цепей в сыворотке с аномальным соотношением (норма 0,26-1,65) М-градиент в сыворотке крови и/или моче Снижение нормальных иммуноглобулинов Протеинурия/ Increase of free lambda or kappa chains in serum with an abnormal ratio (norm 0.26-1.65) M-gradient in serum and/or urine Decreased normal immunoglobulins Proteinuria	Химиотерапия Трансплантация стволовых клеток у ряда пациентов/ Chemotherapy Stem cell transplantation in selected patients
ДикийATTR/ ATTRwild type	60-80 лет	М : Ж >250 : 1/ М : F >250 : 1	Нет/ No	1.Подавление синтеза TTR (трансплантация печени; «выключатели» гена TTR) 2.Стабилизация TTR (тафамидис, дифлунизал, зеленый чай, AG10) 3.Расщепление амилоидных фибрилл (доксциклин с таурурсодезоксихолевой кислотой, моноклональннй антитела)/ 4. Suppression of TTP synthesis (liver transplantation; TTP gene «switches») 2. Stabilization of TTP (tafamidis, diflunisal, green tea, AG10) 3. Cleavage of amyloid fibrils (doxycycline with taurursodeoxycholic acid, monoclonal antibodies)
Наследствен- ный ATTR/ Hereditary ATTR	Зависит от мутации: для V122I 60-65 лет у афроамериканцев; 20-30 лет в Португалии, Швеции, Греции, на Кипре; >40 лет в Великобритании/ Depends of mutation: V122I in afroamericans — 60-65 years; 20-30 years in Portugale, Shweden, Greese, Kipr; >40 years in Great Britain	50-72% М	Нет/ No	
AA	Через 20-30 лет наличия хр. воспалительного заболевания/ 20-30 years after the onset of the chronic inflammatory disease	М=Ж/ M=F	Повышение СОЭ, С-реактивного белка, белка SAA в крови Протеинурия/ Increased ESR, C-reactive protein, SAA protein in the blood Proteinuria	Лечение основного заболевания Цитостатики Моноклональные антитела Диметилсульфоксид Эпродизат Гепарин Статины Фибриллекс/ Treatment of the underlying disease Cytostatics Monoclonal antibodies Dimethyl sulfoxide Eprodisate Heparin Statins Fibrillex
AANF	Пожилые/ Oderly	> Ж/ > F	Нет/ No	
Aβ2M	Пациенты, получающие лечение гемодиализом, а также с тяжелой преддиализной ХБП/ Hemodialysis patients and severe predyalisis CKD		Повышение уровня β2-микроглобулина в крови, антитела к нему/ Increase in the level of β2-microglobulin in the blood, antibodies to it	

Примечание: Ж — женщины, М — мужчины, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек
Note: F — women, M — men, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CKD — chronic kidney disease

Сердце поражается при системном AL-, ATTR-, AA-, A β 2m-, AApoAI-амилоидозе и локальном AANF-амилоидозе предсердий (Таблица 2) [4].

Самыми частыми типами амилоидоза с поражением сердца являются AL- (70-80% амилоидоза сердца), ATTR- (15-25%) и AA-амилоидоз (2-7%) [5, 6].

Эпидемиология

До недавнего времени амилоидоз рассматривался как редкое заболевание, диагноз часто устанавливался на аутопсии. По данным Национального Центра Амилоидоза (National Amyloidosis Centre), распространенность амилоидоза в Великобритании составляет 0,8/100 000 населения [8]. Среди пациентов системы Medicare (национальная программа медицинского страхования) в США, госпитализированных в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 2000-2012 гг., отмечен значительный рост распространенности (от 8 до 17 на 100 000 человек в год) и заболеваемости (от 18 до 55 на 100 000 человек в год) амилоидозом сердца, наиболее заметный после 2006 г [9].

К сожалению, статистика по амилоидозу на сайте Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru) не представлена. В ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ за период с 2008 по 2017 гг. выявляемость амилоидоза была низкой, в 2018-2019 гг. составила 30-53 на 100 000 человек в год [10].

AL-амилоидоз

AL-амилоидоз развивается в результате внеклеточного отложения фибрилл, образованных моноклональными легкими цепями иммуноглобулинов (гамма-глобулинов; наиболее часто лямбда, реже каппа), секретируемых патологическим клоном плазматических клеток или В-лимфоцитов [2, 11]. AL-амилоидоз

принадлежит к группе моноклональных гаммопатий [6, 12]. Моноклональные гаммопатии часто встречаются у лиц старше 50 лет, что объясняет целесообразность скрининга на наличие гаммопатии в данной возрастной группе. Однако наличие моноклональной гаммопатии не всегда свидетельствует об AL-амилоидозе, она может присутствовать у 40% пациентов с ATTR-амилоидозом [2, 13-15].

Формирование аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге называется плазмоклеточной или В-лимфоцитарной дискразией [5]. Все больные с плазмоклеточными дискразиями и лимфопролиферативными заболеваниями входят в группу риска AL-амилоидоза [5]. У них также необходим скрининг на AL-амилоидоз. При формировании аномального клона клеток вне костного мозга может развиваться локальный амилоидоз (амилоидоз трахеи, бронхов, гортани, мочевого пузыря и др.) [5, 16].

Амилоидоз сердца отмечают у 33-60% больных AL-амилоидозом [6]. При AL-амилоидозе сердечная недостаточность развивается относительно рано, у 22% больных уже в дебюте болезни [5]. Поражение сердца при AL-амилоидозе почти всегда происходит на фоне поражения других органов, чаще всего — почек, а также сосудов, периферической нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта, мягких тканей [2]. Изолированное вовлечение сердца встречается менее, чем в 5% случаев [6]. У 14% больных с AL-амилоидозом в момент постановки диагноза наблюдается ортостатическая гипотензия [5].

При AL-амилоидозе с поражением сердца прогноз хуже, чем при ATTR-амилоидозе, несмотря на меньшее увеличение массы ЛЖ. При AL-амилоидозе сердца с клиникой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без лечения летальный исход наступает в среднем в течение 6 месяцев после появления симптоматики [17]. Поражение сердца — основной предиктор неблагоприятного прогноза, тяжесть поражения влияет на выбор терапевтической стратегии [6] (Рисунок 1).

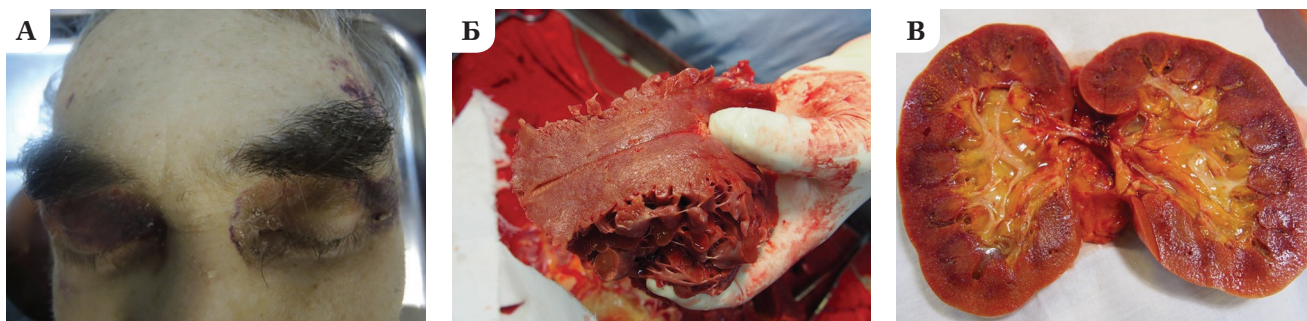


Рисунок 1: А. Перiorбитальные кровоизлияния различной давности («глаза панды», «глаза енота»).

Б. Поражение сердца **В.** Поражение почки при амилоидозе, макропрепараты; большой объем депозитов амилоида обычно приводит к уплотнению ткани, пораженный орган приобретает желтоватый оттенок, «восковой» или «сальный» вид (из архива Степановой Е.А.).

Figure 1: A. Periorbital hemorrhages of the different ages («panda eyes», «raccoon eyes»). **B and C.** Damage of the heart and the kidney in the patient with amyloidosis, macropreparations. Large volume of amyloid deposits leads to the tissue compaction usually. The affected organ acquires a yellowish tint, «waxy» or «greasy» appearance (photos from the archive Dr Stepanova E.A.).

ATTR-амилоидоз

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) обусловлен отложением аномального белка транстиретина [15]. Транстиретин (TTR) — это белок-переносчик тироксина (Т4) и комплекса ретинолсвязывающий белок/витамин А, представляет собой тетрамер (состоит из четырех одинаковых субъединиц). Около 95% транстиретина синтезируется в печени, менее 5% — в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаз. Менее 1% транстиретина переносит тироксин в сыворотке человека, основная часть циркулирующего транстиретина является несвязанной [18, 19].

Выделяют семейный (мутантный, наследственный, с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью, обусловлен мутацией в гене, кодирующем синтез транстиретина) и старческий (не обусловлен мутациями, в англоязычной литературе называется «дикий тип» («wild type»), «болезнь Альцгеймера сердца») ATTR-амилоидоз, при

котором нет мутаций в гене транстиретина. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстиретина до мономеров, которые обладают амилоидогенностью [5].

«Дикий тип» ATTR-амилоидоза чаще встречается у мужчин старше 65 лет. Среди лиц старше 75 лет распространенность составляет 1-3%, старше 80 лет — 20-30% [6], среди пациентов с ХСН — 11-13,3% [20], дегенеративным аортальным стенозом — 16%, синдромом карпального канала — 7-8% (Таблица 3) [15, 21].

Самым главным проявлением является вовлечение сердца с развитием картины рестриктивной или гипертрофической кардиомиопатии (КМП) и сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма и проводимости [6]. Часто сопровождается синдромом запястного канала [6].

Наследственный ATTR-амилоидоз встречается реже, 7-9% всех случаев амилоидоза [6], 40 000-50 000 диагностированных случаев в мире [15]. Недавние исследования показывают наличие наследственного

Таблица 3. Распространенность ATTR-амилоидоза [19, 21, 22, 57-59]
Table 3. Prevalence of ATTR amyloidosis [20, 22-26]

Группа обследованных больных/ Patient group	Частота доказанного ATTR-амилоидоза/ Frequency of proven ATR amyloidosis	Тип ATTR-амилоидоза/ Type of the ATTR-amyloidosis
Афроамериканцы/ Afroamericans	3,4%	Наследственный Val122Ile/ Hereditary Val122Ile
Население Северо-Запада Ирландии/ Population of Northwest Ireland	1%	Наследственный Thr60Ala/ Hereditary Thr60Ala
ХСНсФВ с толщиной стенки ЛЖ ≥12 мм/ CHFpEF with LV wall thickness ≥12 mm	13,3%	Дикий ATTR-амилоидоз/ Wild ATTR-amyloidosis
ХСНнФВ с толщиной стенки ЛЖ ≥12 мм/ CHFrEF with LV wall thickness ≥12 mm	11%	Дикий ATTR-амилоидоз/ Wild ATTR-amyloidosis
ХСН (РФ, Центр Алмазова)/ CHF (RF, Almazov's centre)	4,6%	Наследственный ATTR-амилоидоз/ Hereditary ATTR-amyloidosis
Гипертрофическая КМП/ Hypertrophic cardiomyopathy	5%, у лиц старше 55 лет — у 7,6%/ 5%, older 55 years — 7,6%	Наследственный ATTR-амилоидоз/ Hereditary ATTR-amyloidosis
Аортальный стеноз, которым выполнено транс- катетерная имплантация аортального клапана/ Aortic stenosis in patients with the transcatheter aortic valve implantation	16%	Не определен/ NA
Аортальный стеноз у лиц >65 лет, перенесших протезирование аортального клапана/ Aortic stenosis in persons > 65 years in patients with the aortic valve replacement	6%	Не определен/ NA
Нарушения проводимости, требующие установки пейсмекера/ Conduction disturbances requiring the installation of a pacemaker	2%	Дикий ATTR-амилоидоз/ Wild ATTR-amyloidosis
Пациенты с карпальным туннельным синдромом/ Patients with carpal tunnel syndrome	7-8%	Оба типа/ Both types
Лица старше 75 лет/ Older 75 years old	1-3%	Почти все с диким ATTR-амилоидозом/ Almost all with wild ATTR-amyloidosis
Лица старше 80 лет/ Older 80 years old	20-30%	Дикий ATTR-амилоидоз/ Wild ATTR-amyloidosis

Примечание: ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
Note: CHFpEF — chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, CHFrEF — chronic heart failure with low left ventricular ejection fraction

ATTR-амилоидоза у 5% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [22]. Причина развития наследственного ATTR-амилоидоза — мутации в гене и замена аминокислот в молекуле транстиретина. На сегодняшний день выявлено более 120 различных мутаций в гене транстиретина, 110 из которых амилоидогенны [26]. Мутации приводят к диссоциации тетрамера транстиретина на мономеры (дестабилизации), которые склонны к неправильному сворачиванию (фолдингу) и агрегации с образованием токсичных амилоидогенных промежуточных продуктов [18, 19, 27]. Большинство пациентов являются гетерозиготами, поэтому в организме имеют не только мутантный, но еще и нормальный немутантный транстиретин. Фенотип наследственного ATTR-амилоидоза может быть преимущественно неврологическим, или преимущественно кардиологическим, или смешанным. При самой часто встречающейся мутации *Val122Ile* (обнаружена у 3-10% афроамериканцев) преобладает

кардиологическая симптоматика. Мутация *Val30Met* чаще проявляется амилоидной полинейропатией, но при позднем начале может манифестировать кардиомиопатией. Мутация *Thr60Ala* (обнаружена у 1% населения в Северо-Западной Ирландии) характеризуется смешанным кардионеврологическим фенотипом в сочетании с поражением ЖКТ [28-33]. Скрининг на ATTR-амилоидоз необходим у пожилых пациентов с клинически явной ХСН, особенно при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) (без артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе), гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатией, дегенеративном аортальном стенозе и толщине межжелудочковой перегородки (Тмжп) ≥ 12 мм у пациентов с ХСН, гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатией, дегенеративном аортальном стенозе и толщине стенок ЛЖ ≥ 12 мм без явных причин для гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (Таблица 4).

Таблица 4. Ключи диагностики (показания для проведения скрининга) ATTR-амилоидоза [14]

Анамнез/физикальные данные	Данные визуализации	Клинико-инструментальные данные
➤ ПЖСН неясной этиологии ➤ ХСНсФВ, особенно у мужчин ➤ Непереносимость и-АПФ или β-адреноблокаторов ➤ Карпальный туннельный синдром (двусторонний) ➤ Стеноз позвоночного канала ➤ Разрыв сухожилия бицепса ➤ Необъяснимая периферическая нейропатия (утрата тепловой/холодовой чувствительности, постуральная гипотензия, неустойчивый стул) ➤ Необъяснимые предсердные нарушения ритма и проводимости, в т.ч. требующие установки водителя ритма	➤ Накопление изотопов PYP, DPD или HMDP в миокарде при скintiграфии ➤ Признаки симметричной гипертрофии ЛЖ (и ПЖ) в отсутствии аортального стеноза или длительносуществующей АГ ➤ Инфильтративный фенотип (двухжелудочковая гипертрофия, перикардальный выпот, утолщение створок, межпредсердной перегородки) ➤ Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное позднее накопление гадолиния или увеличение внеклеточного объема при МРТ ➤ Нарушение продольной сократимости (apical sparing on longitudinal strain imaging) ➤ Снижение сократимости ➤ Рестриктивный тип диастолической дисфункции ➤ Снижение вольтажа зубцов на ЭКГ ➤ Псевдоинфарктный паттерн при отсутствии нарушений локальной сократимости при ЭхоКГ	➤ СН с необъяснимым утолщением стенки ЛЖ без его дилатации ➤ Концентрическое утолщение стенки ЛЖ, возможно, с несоответствием вольтажа QRS толщине стенки ЛЖ ➤ Снижение продольной функции ЛЖ, несмотря на нормальную ФВ ЛЖ ➤ Аортальный стеноз с утолщением стенки ПЖ, особенно с низким градиентом давления

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПЖСН — правожелудочковая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-4,2-propanodicarboxylic acid; HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; PYP — technetium pyrophosphate

Table 4. Diagnostic keys (indications for screening) ATTR amyloidosis [14]

Anamnesis/physical examination	Imaging	Clinico-instrumental data
➤ Right ventricular heart failure of unclear etiology ➤ CHFpEF, especially in men ➤ Intolerance to ACE inhibitors or beta-blockers ➤ Carpal tunnel syndrome (bilateral) ➤ Spinal stenosis ➤ Ruptured biceps tendon ➤ Unexplained peripheral neuropathy (loss of heat / cold sensitivity, postural hypotension, unstable stool) ➤ Unexplained atrial rhythm and conduction disturbances, incl. requiring pacemaker installation	➤ Accumulation of PYP, DPD or HMDP isotopes in the myocardium during scintigraphy ➤ Signs of symmetric LV (and RV) hypertrophy in the absence of aortic stenosis or long-term hypertension ➤ Infiltrative phenotype (biventricular hypertrophy, pericardial effusion, thickened leaflets, atrial septum) ➤ Diffuse subendocardial or transmural late accumulation of gadolinium or increased extracellular volume on MRI ➤ Apical sparing on longitudinal strain imaging ➤ Decreased contractility ➤ Restrictive type of diastolic dysfunction ➤ Reducing the ECG voltage ➤ Pseudoinfarction pattern in the absence of violations of local contractility during echocardiography	➤ HF with unexplained thickening of the LV wall without dilatation ➤ Concentric thickening of the LV wall, possibly with a mismatch between QRS voltage and LV wall thickness ➤ Decreased longitudinal LV function despite normal LVEF ➤ Aortic stenosis with RV wall thickening, especially with low pressure gradient

Note: LV — left ventricle, RV — right ventricle, HF — heart failure, EF — ejection fraction, CHFpEF — chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-4,2-propanodicarboxylic acid; HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; PYP — technetium pyrophosphate

Продолжительность жизни при «диком типе» ATTR-амилоидоза после диагностики/манифестации сердечной недостаточности (СН) составляет 2-6 лет [15]. При наследственном ATTR-амилоидозе прогноз зависит от мутации и определяется вовлечением сердца.

AA-амилоидоз

AA-амилоидоз (реактивный, вторичный амилоидоз) развивается при хронических воспалительных заболеваниях, которые обычно сложно поддаются контролю [5, 6]. AA-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA (serum amyloid A) — острофазового белка, продуцируемого печенью в ответ на воспаление [1, 4, 5]. Поскольку SAA активно продуцируется синовиальной оболочкой суставов, дополнительным фактором риска амилоидоза является манифестация воспалительного заболевания суставным синдромом [4, 4, 5]. Любое хроническое воспалительное заболевание может рассматриваться как фактор риска

AA-амилоидоза. Скрининг на AA-амилоидоз следует проводить при хронических серопозитивных и серонегативных полиартритах (ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, ювенильном хроническом артрите, псориатической артропатии, синдроме Рейтера и др.), хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, язвенном колите), хронических нагноениях (бронхоэктатической болезни, остеомиелите и др.), туберкулезе, злокачественных солидных опухолях, аутовоспалительных заболеваниях (Таблица 5) [5]. Для профилактики развития AA-амилоидоза необходимо адекватное лечение основного заболевания [5, 34]. При оценке риска развития и прогрессирования AA-амилоидоза необходим контроль за уровнем SAA, С-реактивного белка, ферритина, кальгранулина (сывороточный маркер нейтрофильной активности S100A12) [5]. При AA-амилоидозе чаще всего поражаются почки с развитием нефротического синдрома и/или почечной недостаточности. Сердце поражается редко (у 2-3% пациентов) [6].

Таблица 5. Аутовоспалительные заболевания [60, 61]
Table 5. Autoinflammatory diseases [60, 61]

Полигенные/ Polygenic	Моногенные/ Monogenic		
	Название патологии/ Pathology	Тип наследования/ Inheritance type	Ген, в котором имеется мутация/ A gene with a mutation
Остеоартрит Подагра Псевдоподагра Саркоидоз Узловатая эритема Болезни накопления Атеросклероз и др./ Osteoarthritis Gout Pseudogout Sarcoidosis Erythema nodosum Accumulation diseases Atherosclerosis, etc.	Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)/ Periodic illness (familial Mediterranean fever)	AP/ AR	MEFV
	Гипериммуноглобулинемия D с периодическим лихорадочным синдромом/ Hyperimmunoglobulinemia D with periodic febrile syndrome	AP/ AR	MVK
	Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей α (TRAPS)/ Tumor necrosis factor α receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	АД/ AD	TNFRSF1A
	Семейная холодовая крапивница/ Familial cold urticarial	АД/ AD	
	Синдром Макла-Уэллса (семейная нефропатия с крапивницей и глухотой)/ Macle-Wells syndrome (familial nephropathy with urticaria and deafness)	АД/ AD	NLRP3 (или CIAS1)
	Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease — NOMID), или хронический нейро-кожно-суставной синдром детей (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome — CINCA)	АД/ AD	

Примечание: AP — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный. MEFV, или пирин, — Mediterranean fever/средиземноморская лихорадка, MVK — mevalonate kinase/мевалонаткиназа, TNFRSF1A — tumor necrosis factor receptor superfamily 1A/ суперсемейство рецептора 1A фактора некроза опухоли, NLRP3, или криопирин, — Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент NLRP3-инфламмасом, распознает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP; кристаллы мочевой кислоты, митохондриальная ДНК, S100 белки и др.) или патогенами (PAMP; липополисахариды, пептидогликаны, нуклеиновые кислоты бактерий) и инициирующие процесс воспаления
Note: AR — autosomal recessive, AD — autosomal dominant, MEFV — Mediterranean fever, MVK — mevalonate kinase, TNFRSF1A — tumor necrosis factor receptor superfamily 1A, NLRP3 — Nod-like receptor family NALP, the main component of NLRP3-inflammasome, recognizes molecular fragments associated with damage (DAMP; uric acid crystals, mitochondrial DNA, S100 proteins, etc.) or pathogens (PAMP; lipopolysaccharides, peptidoglycans, bacterial nucleic acids) and initiating the process of inflammation

AANF-амилоидоз

AANF представляет собой локальный амилоидоз с поражением предсердий. Чаще развивается у пожилых женщин (старше 80 лет), может встречаться у более молодых пациентов с аномалиями клапанов или фибрилляцией предсердий [35, 36]. Белком-предшественником является предсердный натрийуретический пептид (ANF). Обнаруживается преимущественно на аутопсии. Прижизненно

диагностируется крайне редко из-за риска перфорации предсердия при эндомиокардиальной биопсии [6].

Клиническая картина амилоидоза

У большинства больных с амилоидозом имеется полиорганное поражение (Рисунок 1, Таблица 6).

Таблица 6. Возможные проявления амилоидоза [6, 45]
Table 6. Possible manifestations of amyloidosis [6, 45]

Клиническая картина/ Clinical picture	Вовлечение сердечно-сосудистой системы/ Involvement of the cardiovascular system	Особенности/ Features
	Лево-, правожелудочковая или бивентрикулярная сердечная недостаточность/ Left, right ventricular, or biventricular heart failure	Одышка, удушье Слабость, утомляемость Сердцебиение Набухание шейных вен Патологический III тон Отеки Гепатомегалия Гидроторакс Гидроперикард Асцит/ Shortness of breath, choking Weakness, fatigue Heartbeat Swelling of the neck veins Pathological III tone Edema Hepatomegaly Hydrothorax Hydropericardium Ascites
	Пресинкопе/синкопе, ортостатическая гипотония/ Presyncope / syncope, orthostatic hypotension	Обусловлены низким сердечным выбросом, нарушениями ритма и проводимости, амилоидозом нервных сплетений сосудов/ Caused by low cardiac output, rhythm and conduction disturbances, amyloidosis of the nerve plexuses of blood vessels
	Синдром стенокардии, инфаркт миокарда/ Angina pectoris syndrome, myocardial infarction	Обусловлены амилоидной инфильтрацией коронарных сосудов/ Caused by amyloid infiltration of coronary vessels
	Признаки недостаточности трикуспидального и митрального клапана/ Signs of tricuspid and mitral valve insufficiency	Обусловлены амилоидной инфильтрацией клапанов и подклапаных структур/ Caused by amyloid infiltration of valves and subvalvular structures
	Нарушения ритма/ Rhythm disturbances	У 50% пациентов Чаще всего фибрилляция предсердий Наджелудочковые тахикардии Реже желудочковые тахикардии Синдром преждевременного возбуждения желудочков/ In 50% of patients Most often atrial fibrillation Supraventricular tachycardia Less commonly, ventricular tachycardia Premature Ventricular Excitation Syndrome
	Нарушения проводимости/ Conduction disorders	Атриовентрикулярная блокада Синоатриальная блокада Блокада ножек пучка Гиса/ Atrioventricular block Sinoatrial block His bundle branch block
	Внезапная сердечная смерть/ Sudden cardiac death	Вследствие аритмий, электромеханической диссоциации/ Due to arrhythmias, electromechanical dissociation

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

Поражение нервной системы/ Damage to the nervous system	Выявляется у 17% больных AL-амилоидозом, у многих пациентов с наследственным амилоидозом/ It is detected in 17% of patients with AL-amyloidosis, in many patients with hereditary amyloidosis
Прогрессирующая симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия/ Progressive symmetric distal sensorimotor polyneuropathy	Обусловлена дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов. Сначала нарушается болевая и температурная, затем — вибрационная и позиционная чувствительность, позднее присоединяются двигательные нарушения. Ранние симптомы — парестезии, мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются чаще верхних, нарушается способность передвигаться/ It is caused by degeneration of the myelin sheath of nerves, as well as compression of the nerve trunks by amyloid deposits and ischemia as a result of amyloid deposits in the walls of blood vessels. First, pain and temperature are disturbed, then vibration and positional sensitivity, later motor disturbances join. Early symptoms are paresthesias, painful dysesthesias (numbness). The lower limbs are involved more often than the upper ones, the ability to move is impaired
Эректильная дисфункция, импотенция/ Erectile dysfunction, impotence	Обусловлена дисфункцией вегетативной нервной системы/ Caused by dysfunction of the autonomic nervous system
Задержка мочи, дисфункция мочевого пузыря/ Urinary retention, bladder dysfunction	Может осложняться рецидивирующей мочевого инфекцией/ May be complicated by recurrent urinary infection
Нарушения потоотделения/ Sweating disorders	Обусловлены дисфункцией вегетативной нервной системы/ Caused by dysfunction of the autonomic nervous system
Туннельный синдром/ Tunnel Syndrome	У 20% всех пациентов, ранний признак; боли и парестезии в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара/ In 20% of all patients, early sign; pain and paresthesia in fingers I-III of the hand with gradual atrophy of the thenar muscles
Гастроинтестинальные проявления/ Gastrointestinal manifestations	Наблюдаются у 70% больных с амилоидозом/ Observed in 70% of patients with amyloidosis
Дисфагия/ Dysphagia	Обусловлена инфильтрацией амилоидом пищевода/ Caused by amyloid infiltration of the esophagus
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	
Раннее насыщение/ Early satiety	
Изъязвления, перфорация ЖКТ, кровотечения/ Ulceration, gastrointestinal perforation, bleeding	Амилоидная инфильтрация пищевода может проявляться дисфагией желудка и кишечника/ Amyloid infiltration of the esophagus may manifest as dysphagia stomach and intestines
Хроническая диарея, мальабсорбция/ Chronic diarrhea, malabsorption	Обусловлены инфильтрацией стенки кишки амилоидом, дисфункцией вегетативной нервной системы/ Caused by infiltration of the intestinal wall with amyloid, dysfunction of the autonomic nervous system
Тяжелые запоры/ Severe constipation	
Чередование запоров и поносов/ Alternating constipation and diarrhea	
Препилорическая обструкция желудка, механическая кишечная непроходимость/ Prepyloric obstruction of the stomach, mechanical intestinal obstruction	
Непреднамеренное снижение веса/ Unintentional weight loss	Вследствие мальабсорбции, вегетативной дисфункции/ Due to malabsorption, autonomic dysfunction
Макроглоссия/ Macroglossia	Патогномонична для AL-амилоидоза, отмечается у 15% пациентов, обусловлена выраженной инфильтрацией языка амилоидом. Часто видны отпечатки зубов на боковых поверхностях языка, anomальная фонация, затруднения глотания, речи, дыхания/ Pathognomonin for AL-amyloidosis, observed in 15% of patients, is due to pronounced infiltration of the tongue with amyloid. Often visible are imprints of teeth on the lateral surfaces of the tongue, abnormal phonation, difficulty in swallowing, speaking, breathing

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

Гепатомегалия, холестаз; редко внутрипеченочная портальная гипертензия, выраженная желтуха, печеночная недостаточность, печеночная кома/ Hepatomegaly, cholestasis; rarely intrahepatic portal hypertension, severe jaundice, hepatic failure, hepatic coma	При АА- и AL-амилоидозе поражение печени наблюдают практически в 100% случаев/ In AA and AL amyloidosis, liver damage is observed in almost 100% of cases
Поражение селезенки/ Spleen involvement	
Спленомегалия/ Splénomegaly	Макроскопически селезенка может выглядеть как «саговая» (депозиты амилоида в лимфоидных фолликулах) или «сальная» (диффузное отложение амилоида)/ Macroscopically, the spleen may appear as «sago» (amyloid deposits in lymphoid follicles) or «sebaceous» (diffuse amyloid deposits).
Гипоспленизм/ Hyposplenism	Может приводить к тромбоцитозу, тромбозам/ May lead to thrombocytosis, thrombosis
Спонтанный разрыв селезенки/ Spontaneous rupture of the spleen	Редко/ Seldom
Нефропатия/ Nephropathy	
При АА-амилоидозе почки поражаются у 100%, при AL — у 80-90% пациентов/ In AA amyloidosis, the kidneys are affected in 100%, in AL — in 80-90% of patients	
Альбинурия, протеинурия, нефротический синдром/ Albuminuria, proteinuria, nephrotic syndrome	При нефротическом синдроме часто наблюдается дефицит антитромбина III с повышением риска тромбозов/ In nephrotic syndrome, antithrombin III deficiency is common, with an increased risk of thrombosis
Азотемия, почечная недостаточность/ Azotemia, renal failure	
Увеличение размеров почек/ Increased kidney size	Сохраняется даже при развитии терминальной почечной недостаточности/ It persists even with the development of end-stage renal failure
Хроническая болезнь почек/ Chronic kidney disease	
Острое повреждение почек/ Acute kidney injury	
Поражение дыхательной системы/ Respiratory system damage	
Чаше отмечается при AL-амилоидозе/ More common in AL amyloidosis	
Охриплость или изменение тембра голоса/ Hoarseness or change in tone of voice	Обусловлены отложением амилоида в голосовых связках/ Caused by the deposition of amyloid in the vocal cords
Кашель, одышка/ Cough, shortness of breath	Обусловлены отложением амилоида в альвеолярных перегородках/ Caused by the deposition of amyloid in the alveolar septa
Рецидивирующий плевральный выпот/ Recurrent pleural effusion	Обусловлен амилоидозом плевры, не зависит от эффективности лечения отеочного синдрома, нередко содержит примесь крови/ It is caused by amyloidosis of the pleura, does not depend on the effectiveness of the treatment of edematous syndrome, often contains an admixture of blood
Поражение опорно-двигательного аппарата/ Loss of the musculoskeletal system	
Возникает редко, у 5-10% больных AL-амилоидозом, связано с отложением амилоида в костях, суставном хряще, синовии, связках и мышцах/ It rarely occurs, in 5-10% of patients with AL-amyloidosis, it is associated with amyloid deposition in bones, articular cartilage, synovia, ligaments and muscles	
Синдром запястного канала, проявляется интенсивными болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с атрофией мышц тенара/ Carpal tunnel syndrome, manifested by intense pain and paresthesias in fingers I-III of the hand with atrophy of the thenar muscles	Обусловлен сдавлением срединного нерва амилоидом, откладывающимся в связках запястья. Выявляют у 20% больных AL-амилоидозом/ It is caused by compression of the median nerve by amyloid, which is deposited in the wrist ligaments. Detected in 20% of patients with AL-amyloidosis

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

Псевдогипертрофия (гипертрофированный мышечный рельеф при снижении мышечной силы) или атрофия мышц, затруднение движений, болевой синдром/ Pseudohypertrophy (hypertrophied muscle relief with a decrease in muscle strength) or muscle atrophy, difficulty in movement, pain syndrome Люмбальный спинальный стеноз/ Lumbar spinal stenosis Разрыв головки бицепса/ Ruptured biceps head	
Поражение кожи/ Skin lesions	Наблюдает почти у 40% больных AL-амилоидозом/ Observed in almost 40% of patients with AL-amyloidosis
Периорбитальная пурпура («глаза енота», «глаза панды»)/ Periorbital purpura («raccoon eyes», «panda eyes») Папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания, индурация кожи, аналогичная склеродермической, нарушения пигментации (от выраженного усиления до тотального альбинизма), алопеция, трофические нарушения, нарушения потоотделения/ Papules, plaques, nodules, vesicular eruptions, induration of the skin, similar to scleroderma, pigmentation disorders (from pronounced intensification to total albinism), alopecia, trophic disorders, perspiration disorders	Возникают при малейшем напряжении (кашель, натуживание), результат хрупкости сосудов/ Occur at the slightest stress (cough, straining), the result of vascular fragility
Другие клинические проявления/ Other clinical manifestations	
Помутнение стекловидного тела, приводящее к постепенной потере зрения; непроходимость слезного канала, приводящее к хронической открытоугольной глаукоме, кератит, аномальные кровеносные сосуды в глазу/ Clouding of the vitreous humor leading to gradual loss of vision; obstruction of the lacrimal canal leading to chronic open-angle glaucoma, keratitis, abnormal blood vessels in the eye Кахексия/ Cachexia	При AL- и ATTR-типах/ With AL and ATTR types
Поражение щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза/ The defeat of the thyroid gland with the development of the clinical picture of hypothyroidism	Из-за поражения желудочно-кишечного тракта, вегетативной дисфункции с трофическими нарушениями/ Due to lesions of the gastrointestinal tract, autonomic dysfunction with trophic disorders Описано при AL-амилоидозе/ Described in AL amyloidosis
Поражение надпочечников с развитием их недостаточности/ The defeat of the adrenal glands with the development of their failure Лимфаденопатия/ Lymphadenopathy Синдром Шегрена/ Sjogren's syndrome	Чаще при AA-амилоидозе/ More often with AA amyloidosis
Геморрагический синдром, кровотечения/ Hemorrhagic syndrome, bleeding	Обусловлен отложением амилоида в сосудистой стенке, иногда в сочетании с дефицитом факторов свертывания (X, реже V или IX)/ Caused by the deposition of amyloid in the vascular wall, sometimes in combination with a deficiency of coagulation factors (X, less often V or IX)

Таблица 6. [Продолжение]
Table 6. [Continuation].

ЭКГ/ ECG	Снижение вольтажа зубцов на ЭКГ Псевдоинфарктный паттерн/ Reducing the voltage of the ECG teeth Pseudo-infarction pattern	
ЭхоКГ/ ЕСНО	Утолщение стенки ЛЖ (>12 мм) у пациентов без АГ и аортального стеноза в анамнезе, иногда с утолщением стенки ПЖ/ Thickening of the LV wall (> 12 mm) in patients without hypertension and a history of aortic stenosis, sometimes with thickening of the RV wall Зернистость или свечение миокарда/ Grainy or glowing myocardium Сохраненная ФВ ЛЖ/ Preserved LVEF Нормальный или уменьшенный объем полости ЛЖ/ Normal or reduced volume of the LV cavity Диастолическая дисфункция, рестриктивный тип трансмитрального потока при доплерографии/ Diastolic dysfunction, restrictive type of transmitral flow on Doppler Дилатация левого предсердия/ Dilation of the left atrium Утолщение межпредсердной перегородки, атриовентрикулярных клапанов/ Thickening of the interatrial septum, atrioventricular valves Небольшое количество жидкости в полости перикарда/ A small amount of fluid in the pericardial cavity Отношение апикальной к продольной деформации (apical sparing regional longitudinal strain pattern> 2:1) или отношение ФВ ЛЖ к глобальной продольной деформации (LVEF to global longitudinal strain ratio >4)	Неспецифичный признак/ Nonspecific trait У 26% пациентов/ In 26% of patients Снижение ФВ ЛЖ на поздних стадиях заболевания/ Decreased LVEF in the late stages of the disease По мере прогрессирования заболевания — дилатация обоих предсердий/ As the disease progresses, dilatation of both atria
МРТ/ СМІ	Диффузное трансмуральное или субэндокардиальное позднее усиление гадолиния (LGE) в ЛЖ, ПЖ/ Diffuse transmural or subendocardial late gadolinium enhancement (LGE) in LV, RV Усиленное миокардиальное накопление при T1-взвешенных изображениях/ Enhanced myocardial uptake on T1-weighted images Увеличенная фракция экстрацеллюлярного объема (обычно >0,4)/ Increased extracellular volume fraction (usually> 0.4) Невозможность подавить сигнал миокарда при PSIR (phase-sensitive inversion recovery)/ Failure to suppress myocardial signal during PSIR (phase-sensitive inversion recovery)	
Сцинти- графия/ Scinti- graphy	Повышенное накопление изотопа в сердце/ Increased accumulation of the isotope in the heart	
Лабораторные данные/ Laboratory data	Диспропорционально высокие значения NT-proBNP, хроническое незначительное повышение тропонина при нормальной ЭКГ/ Disproportionately high NT-proBNP values, chronic mild troponin elevation with normal ECG Моноклональная гаммопатия/ Monoclonal gammopathy	При AL-амилоидозе/ AL amyloidosis

Таблица 6. [Окончание]
Table 6. [The end].

Генетическое тестирование/ Genetic testing	Мутации при наследственном ATTR- и др. видах амилоидоза/ Mutations in hereditary ATTR and other types amyloidosis	Дифференциальная диагностика семейного и наследственного ATTR-амилоидоза/ Differential diagnosis of familial and hereditary ATTR amyloidosis
Биопсия/ Biopsy	Золотой стандарт диагностики, позволяет гистологически верифицировать и типировать амилоид/ The gold standard of diagnostics, allows for histological verification and typing of amyloid	

Поражение сердца

Клиническая картина

Клиническая картина амилоидоза сердца неспецифична. Сначала появляются жалобы на слабость, утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, затем — в покое, удушье по ночам [15]. На поздних стадиях часто развивается правожелудочковая СН (отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, гидроторакс, гидроперикард, анасарка). Особенностью СН служит её рефрактерность к терапии.

Заподозрить развитие амилоидоза необходимо у пациентов с АГ в анамнезе, у которых со временем нормализовалось АД и появилась непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II

или бета-адреноблокаторов, обусловленная развитием гипотонии.

Часто развивается ортостатическая гипотензия за счет снижения сердечного выброса и дисфункции вегетативной нервной системы (амилоидоза нервных сплетений сосудов). В тяжёлых случаях ортостатическая гипотензия сопровождается синкопальными состояниями. Обмороки, а также сердцебиения, могут быть обусловлены также нарушениями ритма сердца и проводимости: фибрилляцией предсердий, наджелудочковой, реже желудочковой тахикардией, синдромом преждевременного возбуждения желудочков, синоатриальными и атрио-вентрикулярными блокадами, синдромом слабости синусового узла [6].

Нередко обнаруживают обструкцию просвета интрамуральных ветвей коронарных артерий, приводящую к ишемии, вплоть до развития инфаркта

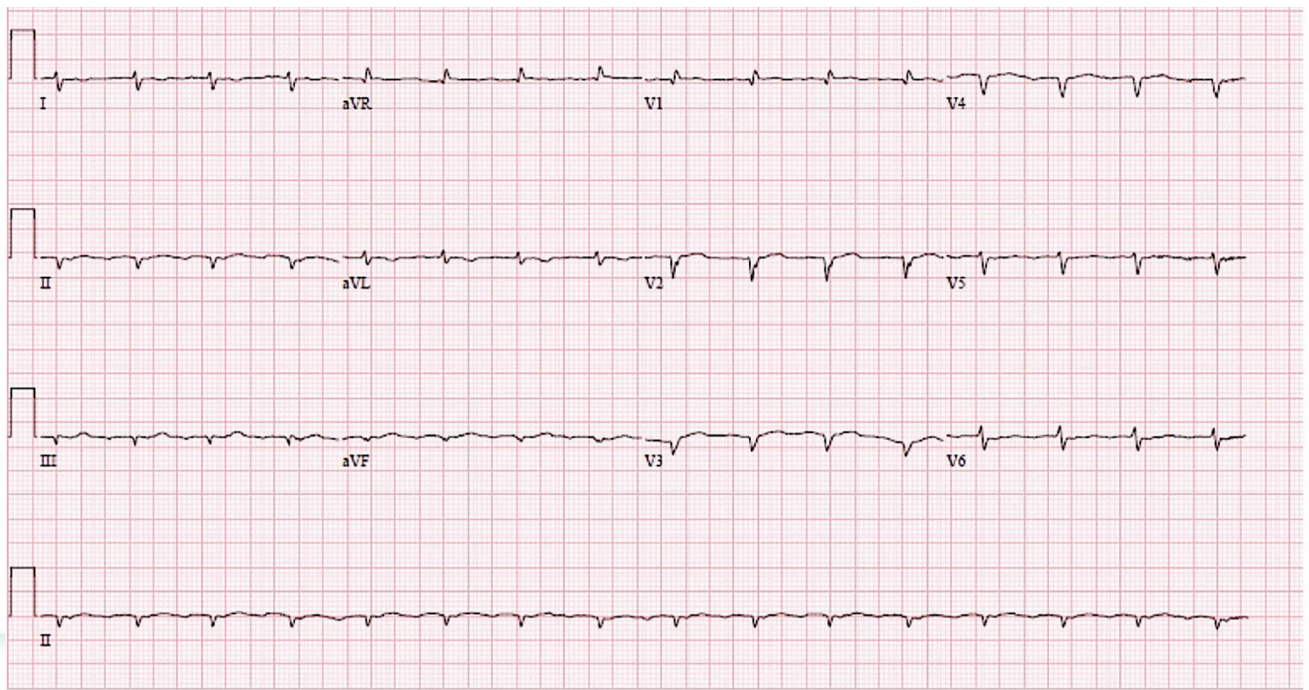


Рисунок 2. ЭКГ пациента с амилоидозом сердца (из архива авторов)
Figure 2. ECG of a patient with cardiac amyloidosis (photos from the archive of authors)

миокарда [37]. Этому может способствовать повышение риска тромбообразования, а также дефицит антитромбина III при нефротическом синдроме [6]. Самыми частыми причинами смерти при амилоидозе сердца являются рефрактерная ХСН, нарушения ритма, проводимости, электромеханическая диссоциация [6].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

У 46-66% пациентов с амилоидозом на электрокардиограмме (ЭКГ) выявляют снижение вольтажа зубцов комплекса QRS ($<0,5$ мВ в отведениях от конечностей и/или $<1,0$ мВ в прекардиальных отведениях, Рисунок 2) [6].

Характерным считается сочетание низкого вольтажа на ЭКГ и утолщения стенок сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ). При этом наличие на ЭКГ признаков гипертрофии ЛЖ не исключает амилоидоза сердца [15]. У ряда больных можно увидеть комплекс QS по крайней мере в двух грудных отведениях («псевдоинфарктный паттерн») [5], инверсию зубца Т или депрессию сегмента ST в боковых грудных отведениях, часто при отсутствии нарушений локальной сократимости при ЭхоКГ.

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ

Холтеровское мониторирование ЭКГ может выявить эпизоды нарушений ритма, проводимости, снижение вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о дисфункции автономной нервной системы [6].

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

При визуализирующих методах исследования при амилоидозе сердца выявляется картина рестриктивной или гипертрофической кардиомиопатии (КМП) [5].

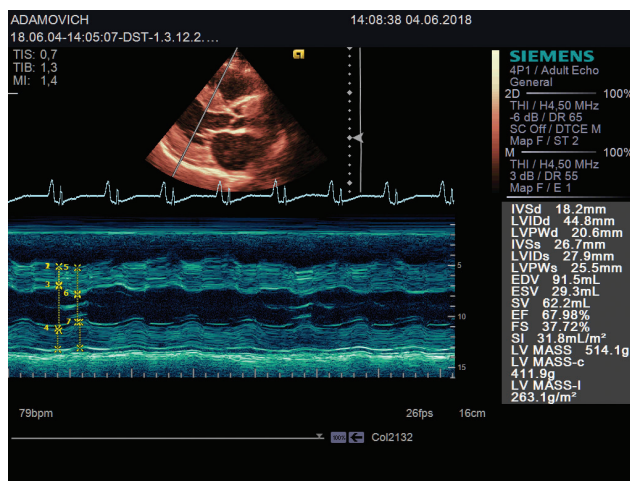
ЭхоКГ признаками амилоидной КМП являются симметричное утолщение стенок левого желудочка (>12 мм) без причин для развития гипертрофии, нормальный размер и объем ЛЖ во время диастолы, увеличение размера во время систолы. Использование термина «гипертрофия миокарда» в данном случае некорректно [6]. При АГ толщина стенки ЛЖ >15 мм редко встречается. Поэтому при утолщении стенок сердца неясной этиологии, толщине стенок ЛЖ >15 мм даже на фоне АГ, несоответствии между толщиной стенок и вольтажем QRS на ЭКГ необходимо заподозрить амилоидоз сердца [2].

Также для амилоидоза характерно утолщение межпредсердной перегородки, диффузный или локальный гипокинез ЛЖ (Рисунок 3) [38].

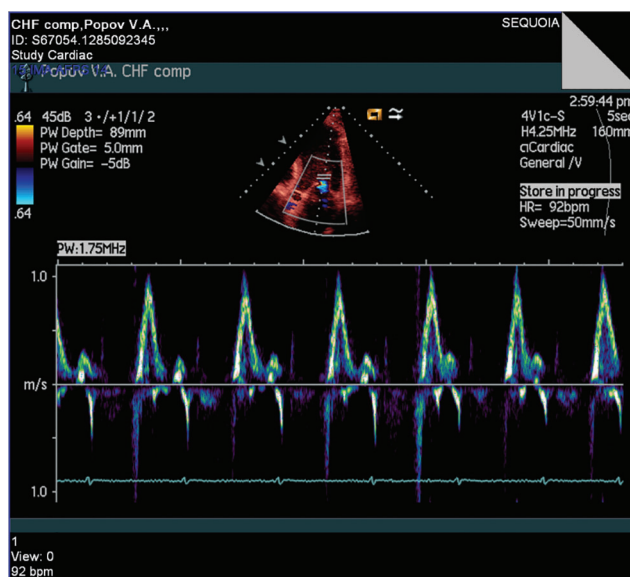
Фракция выброса (ФВ) ЛЖ часто нормальная, но может снижаться по мере прогрессирования заболевания. Зернистость или свечение миокарда встречается у 26% больных, обусловлена большей экзогенно-

стью депозитов амилоида по сравнению с нормальным миокардом [5, 38].

Для амилоидоза типичны нарушения продольной сократимости, особенно базальных сегментов ЛЖ. Характерны нарушения диастолической функции левого желудочка от легкого нарушения релаксации до тяжелой рестрикции, дилатация предсердий [6].



А



Б

Рисунок 3. Трансторакальная ЭхоКГ пациента с амилоидозом сердца. **А.** Утолщение стенок левого желудочка, парастернальная позиция по длинной оси, в верхней части – В-режим, в нижней части – М-режим. **Б.** Рестриктивный тип диастолической дисфункции, трансмитральный поток, импульсно-волновая доплерография (из архива Резник Е.В.)

Figure 3. Transthoracic echocardiography of a patient with cardiac amyloidosis. In the upper part, there is a thickening of the walls of the left ventricle, B-mode, apical four-chambered position. In the lower part, restrictive type of diastolic dysfunction, transmitral flow, pulse wave Doppler (photos from the archive Dr Reznik E.V.)

Для амилоидоза также характерно утолщение свободной стенки правого желудочка и его дисфункция, а также утолщение створок клапанов с регургитацией крови. Чаще развивается митральная и трикуспидальная недостаточность. У 50% пациентов имеется выпот в полости перикарда, в ряде случаев может развиться тампонада сердца [6]. Отдельные показатели ЭКГ и ЭхоКГ имеют низкую чувствительность и специфичность при амилоидозе сердца. Достоверно диагностировать амилоидную КМП с помощью ЭхоКГ нельзя [6].

МРТ СЕРДЦА

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у пациентов с амилоидозом выявляется симметричное утолщение стенки ЛЖ, чаще всего без обструкции выносящего тракта, иногда — утолщение правого желудочка (ПЖ), дилатация предсердий. При исследовании с контрастированием в отсроченную фазу характерно диффузное поражение всех сегментов желудочков, иногда — предсердий (Рисунок 4). Накопление чаще всего имеет субэндокардиальный или трансмуральный характер. При этом систолическая функция ЛЖ сохранена [39, 40]. Новая методика T1-картирования миокарда позволяет более точно количественно оценить поражение миокарда

при амилоидозе, а также выполнить расчет объема накопления амилоида в межклеточном пространстве, что является маркером тяжести течения заболевания («амилоидного бремени») и коррелирует с выживаемостью пациентов [41]. Несмотря на большую точность, МРТ не может быть использована как единственный метод диагностики амилоидоза сердца [15].

Сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография

Некоторые изотопы активно поглощаются сердцем при АТТР-амилоидозе, тогда как при АЛ-амилоидозе не поглощаются вообще или поглощаются в минимальных количествах [2]. Это позволяет диагностировать АТТР-КМП на ранних стадиях (Таблица 7). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет дифференцировать амилоидоз от патологии сердца другой этиологии [15].

БИОМАРКЕРЫ

У больных с амилоидозом необходимо определять уровни тропонина Т/И и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP) [6]. NT-proBNP более 1800 нг/л, тропо-

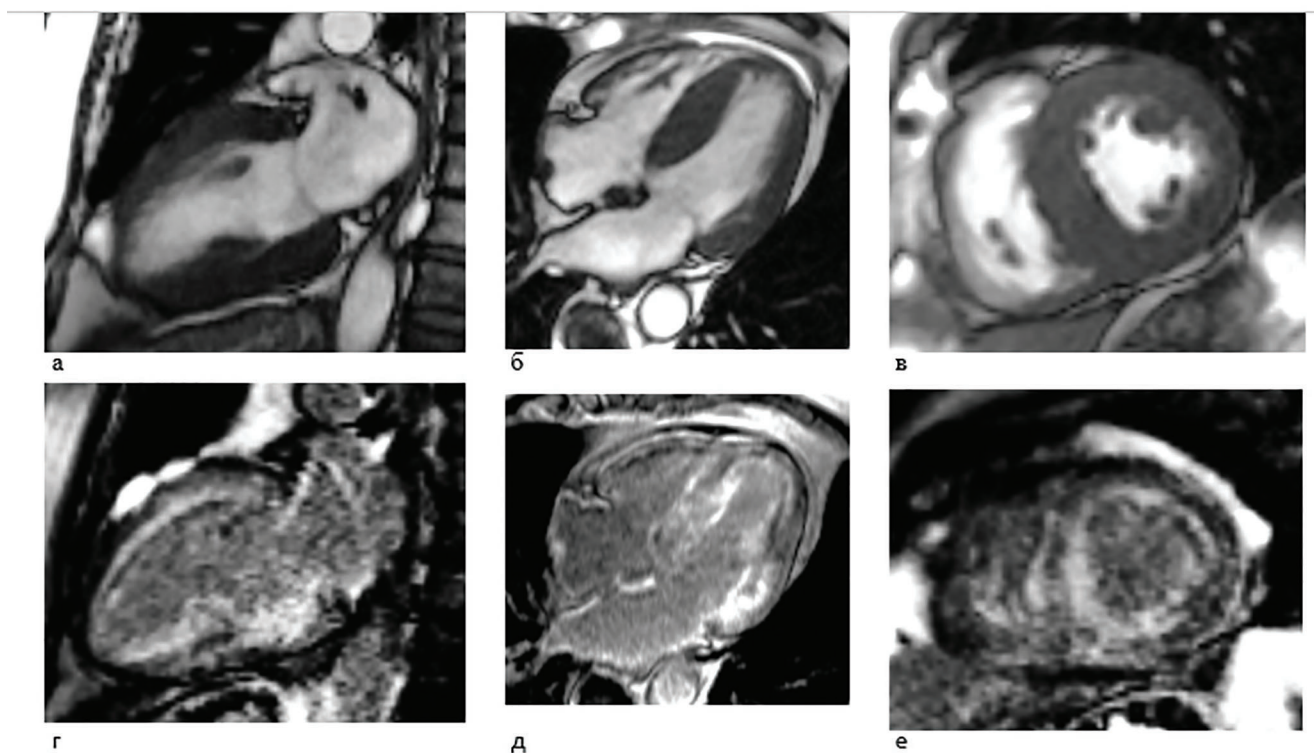


Рисунок 4. МРТ сердца у больных с амилоидной кардиомиопатией.

А–В. Методика кино-МРТ, диастола, без введения контрастного препарата. У пациента наблюдается концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, не связанная с другой патологией сердца. **Г–Е.** Методика МРТ с контрастированием в отсроченную фазу (LGE). Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ (из архива Устюжанина Д.В.)

Figure 4. MRI of a patient with cardiac amyloidosis (photos from the archive Dr Ustyuzhanin D.V.)

нин Т более 0,025 нг/мл являются неспецифичными, но самыми информативными на сегодняшний день показателями тяжести амилоидоза сердца [5]. Уровень NT-proBNP <332 нг/л практически исключает наличие амилоидной КМП. При повышении тропонина и NT-proBNP без соответствующих причин необходимо исключить амилоидоз сердца [15]. Снижение уровня NT-proBNP — кардиологический критерий ответа на терапию и ремиссии (Таблица 8) [6]. Недавно было показано диагностическое значение нового биомаркера — циркулирующего ретинол-связывающего протеина 4 [15].

Таблица 7. Радионуклиды для визуализации TTR-амилоида в сердце
[Maurer, M.S., et al., Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019; 12(9): p. e006075].

Радио-изотоп/ Radio-tracer	Метод Визуализации/ Imaging Modality	Место накопления изотопа/ Mechanism of Uptake	Тип амилоида, при котором накапливается изотоп/ Amyloid Subtype Uptake	Цель применения/ Imaging Capability	Особенности/ Considerations
Изотопы, накапливающиеся в костях, в первую очередь используемые в США/ Bone avid tracers primarily used in the United States					
^{99m} Tc-PYP	ПС/ОФЭКТ / Planar/SPECT	Кости/ Bone tracer	ATTR-КМП/ ATTR-CM	Диагностика, в том числе ранняя/ Diagnostic; possibly early detection	Небольшое накопление при AL-амилоидозе, меньшее — при ATTR-КМП/ Some uptake in patients with AL amyloidosis, less than ATTR amyloidosis
Изотопы, накапливающиеся в костях, в первую очередь используемые за пределами США/ Bone avid tracers primarily used outside the United States					
^{99m} Tc-DPD ^{99m} Tc-HMDP	ПС/ОФЭКТ / Planar/SPECT	Кости/ Bone tracer	ATTR-КМП/ ATTR-CM	Диагностика, в том числе ранняя/ Diagnostic; possibly early detection	Небольшое накопление при AL-амилоидозе, меньшее — при ATTR-КМП/ Some uptake in patients with AL amyloidosis, less than ATTR amyloidosis
Амилоид-связывающие радионуклиды/ Amyloid-binding radiotracers					
¹¹ C-PIB	ПЭТ/ PET	Депозиты амилоида/ Amyloid deposits	ATTR-КМП, AL-амилоидоз/ ATTR-CM, AL amyloidosis	Возможно количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly quantitation of amyloid burden, disease monitoring	Короткий период полувыведения, дорогой изотоп, похожий на изотоп для ОФЭКТ/ Short half-life, expensive isotope relative to SPECT tracers
¹⁸ F-флор-бетапир	ПЭТ/ PET	Депозиты амилоида/ Amyloid deposits	ATTR-КМП, AL-амилоидоз/ ATTR-CM, AL amyloidosis	Возможна ранняя диагностика, количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly early detection, quantitation, and disease monitoring	Дорогой изотоп, похожий на изотоп для ОФЭКТ/ Expensive isotope relative to SPECT tracers
¹⁸ F-флор-бетабен	ПЭТ/ PET	Депозиты амилоида/ Amyloid deposits	ATTR-КМП, AL-амилоидоз/ ATTR-CM, AL amyloidosis	Возможна ранняя диагностика, количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly early detection, quantitation, and disease monitoring	Дорогой изотоп, похожий на изотоп для ОФЭКТ/ Expensive isotope relative to SPECT tracers
¹⁸ F-NaF	ПЭТ/ PET	Кости/ Bone tracer	Вероятно, ATTR-КМП/ Equivocal ATTR-CM	Возможна ранняя диагностика, количественное определение амилоида, мониторинг течения заболевания/ Possibly early detection, quantitation, and disease monitoring	Нет накопления при AL-амилоидозе, возможно, накопление при ATTR-КМП/ No uptake in patients with AL amyloidosis, equivocal uptake in patients with ATTR-CM

Примечание: ПС — планарная скintiграфия, ОФЭКТ (SPECT) — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ (PET) — позитронная (двухфотонная) эмиссионная томография; ^{99m}Tc-HMDP (^{99m}technetium hydroxymethylene diphosphonate) — меченный ^{99m}технецием гидроксиметил дифосфонат; ¹¹C-PIB (¹¹C-Pittsburgh compound B) — меченное ¹¹м углеродом Питсбургское соединение В; ¹⁸F-NaF — меченный ¹⁸фтором фторид натрия; ^{99m}Tc-PYP (^{99m}technetium pyrophosphate) — меченный ^{99m}технецием пирофосфат; ^{99m}Tc-DPD (^{99m}technetium-3,5-diphosphono-4,2-propanodicarboxylic acid) — меченная ^{99m}технецием дифосфо-пропанодикарбоновая кислота; ATTR-КМП — транстретиновая амилоидная кардиомиопатия, ¹⁸F-флорбетапир — ¹⁸F-florbetapir, ¹⁸F-флорбетабен — ¹⁸F-florbetaben; ^{99m}Tc-PYP часто используется в США, ^{99m}Tc-HMDP — во Франции, ^{99m}Tc-DPD — в Великобритании и Италии, между собой они не сравнивались.
Note: The tracers ^{99m}Tc-MDP and ^{99m}Tc-aprotinin are not recommended. ¹¹C-PIB indicates Pittsburgh compound B; ¹⁸F-NaF, sodium fluoride; ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}technetium-3,5-diphosphono-4,2-propanodicarboxylic acid; ^{99m}Tc-HMDP, hydroxymethylene diphosphonate; ^{99m}Tc-PYP, technetium pyrophosphate; 123I, iodine-123; AL, amyloid light chain; ATTR-CM, transthyretin amyloidosis with predominant cardiomyopathy (either wild-type or hereditary); PET, positron emission tomography; and SPECT, single-photon emission computed tomography.

Таблица 8. Стадии амилоидоза сердца [14, 44, 62]
Table 8. Stages of cardiac amyloidosis [14, 44, 62]

Биомаркер/ Biomarker		Порог (*)/ Threshold (*)
Тропонин/ Troponin	Тропонин Т/ Troponin T	<0,035 мкг/л (0,05 нг/мл)/ <0,035 mcg/l (0,05 ng/ml)
	Тропонин I/ Troponin I	<0,1 мкг/л/ <0,1mcg/l
	hs-Тропонин Т/ hs-Troponin T	<77 нг/л/ <77 ng/l
Мозговой натрийуретический пептид/ Brain natriuretic peptide	NT-ProBNP	<332 нг/л (3000 пг/мл)/ <332 ng/l (3000 pg/ml)
	BNP	<100 нг/л/ <100 ng/l
Стадия/ Stage	Определение/ Definition	Медиана выживаемости, месяцев (% в течение 4 лет*)/ Median survival, months (% over 4 years*)
I	Тропонин Т, Тропонин I, NT-proBNP ниже порогового уровня/ Troponin T, Troponin I, NT-proBNP < than threshold	26,4 (57%)
II	Или Тропонин Т выше порогового уровня, или Тропонин I выше порогового уровня, или NT-proBNP выше порогового уровня/ or Troponin T > than threshold, or Troponin I > than threshold, or NT-proBNP > than threshold	10,5 (42%)
III	Тропонин Т выше порогового уровня или Тропонин I выше порогового уровня, И NT-proBNP выше порогового уровня/ Troponin T > than threshold, or Troponin I > than threshold, AND NT-proBNP > than threshold	3,5 (18%)

Примечание: * — для АТТР-амилоидоза; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide); hs — высокочувствительный (high sensitive)

Диагностика амилоидоза сердца

«Золотым стандартом» диагностики амилоидоза является гистологическое исследование с окраской Конго красным и последующим исследованием в поляризованном свете (Рисунок 5). При системных формах амилоидоза в качестве скрининговых биопсий исследуют подкожную жировую клетчатку и эндоскопические биоптаты желудочно-кишечного тракта. В случае отрицательного или сомнительного результата скрининговой биопсии осуществляется забор материала из клинически пораженного органа. Чувствительность биопсии миокарда около 100%, подслизистого слоя прямой кишки — 75-85%, слюнных желез — 58%, абдоминальной подкожной жировой клетчатки — 75% (79-100% при AL-амилоидозе, у образцов >700 мм² — 100%). Частота тяжелых осложнений (в том числе перфорации правого желудка, тампонады сердца) при эндомикардиальной биопсии составляет 1%, в связи с чем ее не нужно проводить, если амилоид выявлен в биоптатах другой локализации [5].
При подтверждении наличия депозитов амилоида в ткани необходимо типирование амилоида с пане-

лью антисывороток. Наиболее эффективным методом типирования является иммуногистохимическое исследование, основанное на реакции антител с белком-предшественником [5]. Более надежным, но менее доступным методом типирования является масс-спектрометрия, позволяющая идентифицировать конкретный белок [6].

Диагностика AL амилоидоза сердца

При подозрении на AL-амилоидоз необходим скрининг на наличие моноклональной гаммопатии и В-лимфоцитарной или плазмоклеточной дискразии (Рисунок 6). Выявить моноклональную гаммопатию можно с помощью электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови и суточной мочи. Наиболее чувствительный и недорогой метод выявления моноклональной гаммопатии — Freelite-метод количественной оценки уровня свободных легких ламбда и каппа цепей иммуноглобулинов [5]. При наличии моноклональной гаммопатии необходима трепанобиопсия с подтверждением наличия плазмоклеточной/В-лимфоцитарной дискразии.

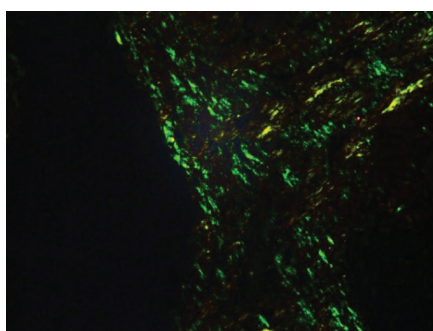
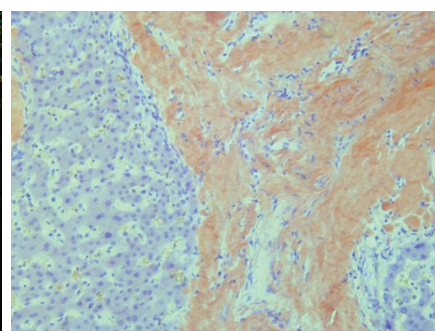
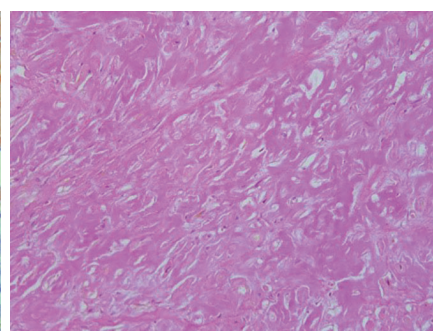
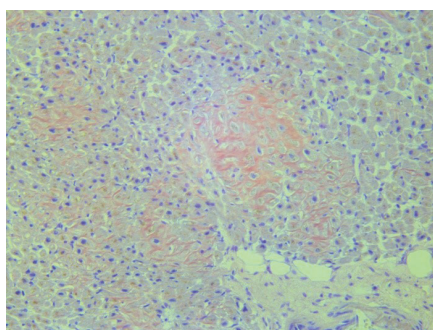
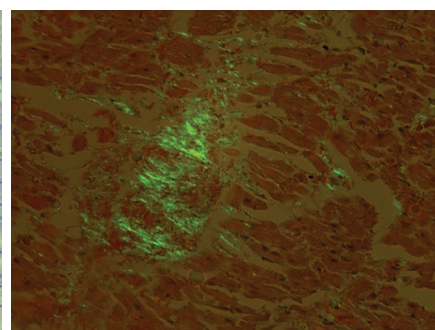
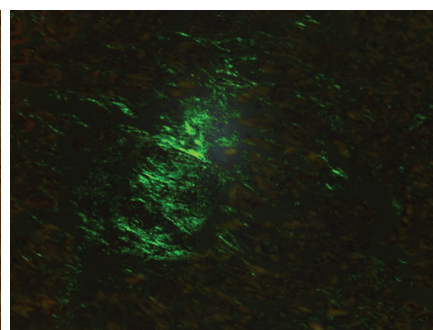
**А****Б****В****Г****Д****Е****Ж****И**

Рисунок 5. А. Массивные депозиты амилоида в печени, макропрепарат. **Б.** «Сальная селезенка», макропрепарат. **В-И** Микроскопическая картина амилоидоза. Для депозитов амилоида характерна способность к двойному лучепреломлению и дихроизму со свечением яблочно-зеленого и желтовато-зеленого цветов при исследовании окрашенных Конго красным препаратов в поляризованном свете. Микропрепараты с тканью печени, окраска Конго красным, $\times 20$: **В** – поляризованный свет, скрещенные поляроиды, **Г** – светлое поле. Микропрепараты с тканью сердца: **Д.** Скопления аморфных эозинофильных масс в интерстиции, окраска гематоксилин эозином, $\times 20$. **Е.** Конгофильные депозиты в интерстиции, окраска Конго красным, $\times 20$. **Ж, И.** Характерное яблочно-зеленое свечение депозитов амилоида при исследовании в поляризованном свете, разный угол скрещивания поляроидов, $\times 20$ (из архива Степановой Е.А.).

Figure 5. A. Massive deposits of amyloid in the liver, macropreparation. **B.** «Sebaceous spleen», macro preparation. **B-I** Microscopic picture of amyloidosis. Amyloid deposits are characterized by the ability to birefringence and dichroism with the glow of apple-green and yellowish-green colors when studying preparations stained with Congo red in polarized light. Micropreparations with liver tissue, Congo red staining, $\times 20$: **B** – polarized light, crossed polaroids, **G** – bright field. Micropreparations with heart tissue: **D.** Clusters of amorphous eosinophilic masses in the interstitium, stained with hematoxylin eosin, $\times 20$. **E.** Congoophilic deposits in the interstitium, stained with Congo red, $\times 20$. **F, I.** Characteristic apple-green glow of amyloid deposits when examined in polarized light, different crossing angle of polaroids, $\times 20$ (photos from the archive Dr Stepanova E.A.).



Рисунок 6. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца [15]

ЭКГ — электрокардиограмма; ЭхоКГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия; ПКЖК — подкожная жировая клетчатка; MGUS — моноклональная гаммопатия неопределенного значения; ATTR-AC — ATTR-амилоидоз сердца, AC — амилоидоз сердца

Figure 6. Algorithm for the diagnosis of cardiac amyloidosis [15]

ECG — electrocardiogram; Echocardiography — echocardiography; MRI — magnetic resonance imaging; EMB — endomyocardial biopsy; SCF — subcutaneous fatty tissue; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; ATTR-AC — ATTR-cardiac amyloidosis, AC — cardiac amyloidosis

У 20% пациентов с AL-амилоидозом имеется сопутствующая множественная миелома в момент диагностики, что связано с меньшей выживаемостью: 39% и 81% в течение 1 года при наличии и отсутствии соответственно. Для исключения множественной миеломы у пациентов с AL-амилоидозом необходима ПЭТ. Необходимо оценить клональность и злокачественность патологического клона клеток с помощью цитогенетического исследования и иммунофенотипирования, а также провести FISH-анализ (fluorescence in-situ hybridization). Самая частая цитогенетическая аномалия при AL-амилоидозе — транслокация t(11;14), выявляющаяся приблизительно у 40-60% пациентов. Наличие трисомии, делеции 17p или аномалии t(11;14) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [42].

Диагностика ATTR-амилоидоза

Для диагностики ATTR-амилоидоза могут использоваться сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная томография с различными изотопами, которые позволяют неинвазивно с очень высокой специфичностью (>99%) и достаточной чувствительностью (86%) поставить диагноз и позволяют избежать эндомиокардиальной биопсии [43-45]. Предложена визуальная трехбалльная шкала оценки результатов сцинтиграфии по накоплению изотопа в миокарде: 0 — отсутствие накопления изотопа в миокарде, от 1 до 3 (grade) — увеличение накопления. Было показано, что умеренное поглощение ^{99m}Tc-DPD (grade 1)

может наблюдаться также при AA- и AАpoA1-амилоидозе, при диагностированном AL- амилоидозе часто может быть незначительное накопление изотопа (grade 1 и в 10% случаев — grade 2). Неинвазивно поставить диагноз ATTR-амилоидоза возможно по DPD-сцинтиграфии при умеренном и выраженном накоплении изотопа (grade 2-3) при отсутствии плазмоклеточной дискразии и свободных легких цепей иммуноглобулинов. Изменения при сцинтиграфии появляются до изменений при ЭхоКГ и могут рассматриваться как ранний признак ATTR-КМП (Рисунок 7) [43-45]. Биопсия подкожной клетчатки при ATTR-амилоидозе сопряжена с минимальным риском осложнений, но обладает чувствительностью 45% при мутантном и 15% при диком типе ATTR-амилоидоза. При отрицательном результате биопсии непораженных органов (подкожной клетчатки, костного мозга) и сохраняющемся подозрении на ATTR-амилоидоз сердца показана эндомиокардиальная биопсия [15]. При выявлении при сцинтиграфии или исследовании биоптатов признаков ATTR-амилоидоза, следует провести генетическое тестирование [15]. У пациентов с характерной клинической симптоматикой и семейным анамнезом для постановки диагноза ATTR-амилоидоза достаточно только генетического тестирования. Точная идентификация мутации помогает оценить прогноз и эффективность терапии [43, 46]. ATTR-амилоидоз сердца часто не диагностируют или ошибочно принимают за гипертрофическую или рестриктивную КМП или ХСНсФВ неизвестной этиологии. В Heart Failure Bridge Clinic (США) разработаны и внедрены критерии скрининга на амилоидоз

сердца при ХСНсФВ, и алгоритм его диагностики.

Критериями скрининга на амилоидоз являются:

1. Возраст ≥ 50 лет
2. Толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп) ≥ 12 мм
3. Индекс массы тела (ИМТ) ≤ 30 кг/м²
4. Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ

5. Центральная или периферическая нейропатия, синдром запястного канала

При наличии ≥ 2 из этих критериев необходим диагностический поиск для исключения/подтверждения амилоидоза сердца (Рисунок 8). При использовании данного алгоритма амилоидоз сердца был диагностирован у 15% пациентов с ХСНсФВ [47].



Рисунок 7. Прогрессирование ATTR-амилоидозной кардиомиопатии [14]

ЭКГ — электрокардиограмма; ПНП — полинейропатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ¹¹C-PIB — indicates Pittsburgh compound B; ^{99m}Tc-DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; ^{99m}Tc-HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; ^{99m}Tc-PYP — technetium pyrophosphate

Figure 7. Progression of ATTR-amyloid cardiomyopathy [14]

ECG — electrocardiogram; PNP — polyneuropathy, CHF — chronic heart failure; ¹¹C-PIB — indicates Pittsburgh compound B; ^{99m}Tc-DPD — ^{99m}technetium-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; ^{99m}Tc-HMDP — hydroxymethylene diphosphonate; ^{99m}Tc-PYP — technetium pyrophosphate

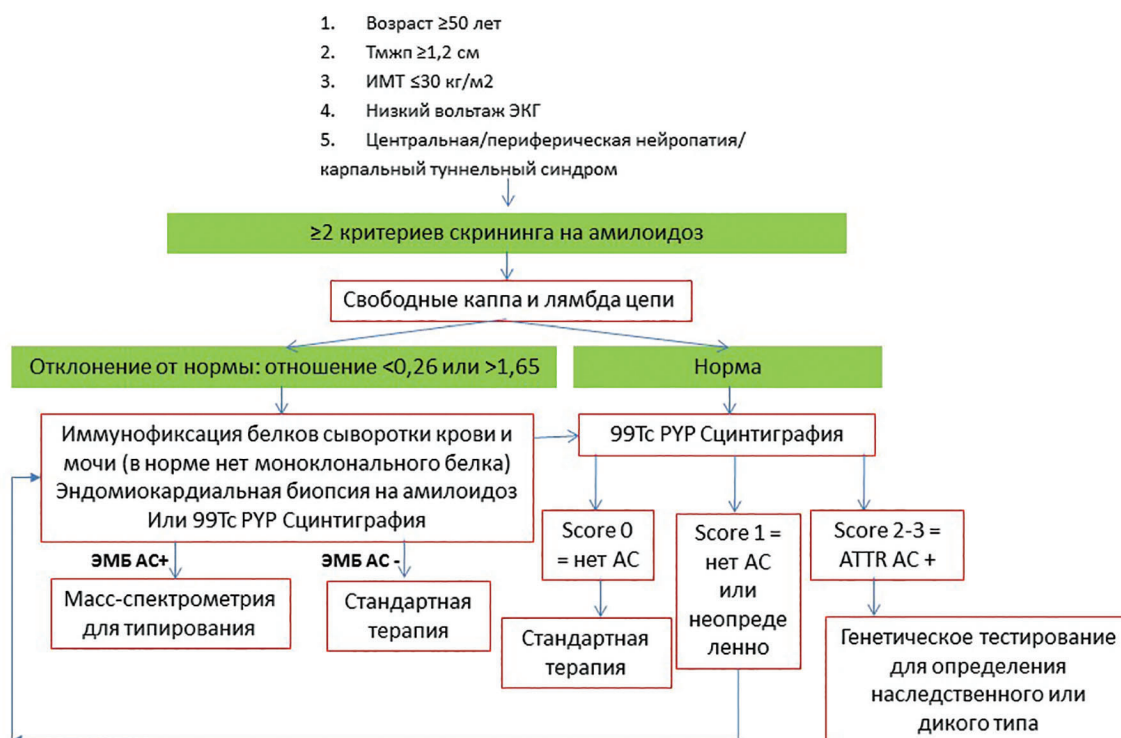


Рисунок 8. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца при ХСНсФВ [43].

ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЭМБ АС — эндомиокардиальная биопсия на амилоидоз сердца; ^{99m}Tc-PYP — ^{99m}technetium pyrophosphate

Figure 8. Algorithm for the diagnosis of cardiac amyloidosis in CHFpEF [43].

CHFpEF — chronic heart failure with preserved ejection fraction; EMBAS — endomyocardial biopsy for cardiac amyloidosis; ^{99m}Tc-PYP — ^{99m}technetium pyrophosphate

Лечение амилоидоза

По современным представлениям, терапия любого типа амилоидоза делится на патогенетическую (антиамилоидную, направленную на уменьшение продукции или выведение белков-предшественников) и синдромальную [5].

Патогенетическое лечение ATTR-амилоидоза

В последние годы был достигнут огромный успех в лечении ATTR-амилоидоза. Основными направлениями терапии являются:

1. Подавление синтеза транстиретина (трансплантации печени; «выключатели» гена транстиретина)
2. Стабилизация транстиретина (тафамидис, дифлюнизал, зеленый чай, TTR-стабилизатор AG10)
3. Расщепление амилоидных фибрилл (доксидиклин/таурдезоксиколовая кислота (TUDCA), моноклональный антитела) [48].

Трансплантация печени

Много лет единственным эффективным способом замедления прогрессирования наследственного ATTR-амилоидоза являлась трансплантация печени, в результате которой вместо мутантного начинает синтезироваться менее амилоидогенный дикий транстиретин. 10-летняя выживаемость после трансплантации печени достигает 70%. Но при этом часто продолжается прогрессирующее отложение амилоида в нервной системе и сердце за счет дикого транстиретина [6]. Трансплантация сердца при диком типе ATTR-амилоидоза очень редко сопровождается повторным накоплением амилоида, однако, в связи с преклонным возрастом, пациентов к ней прибегают редко [42].

Стабилизаторы транстиретина

Стабилизаторы транстиретина (тафамидис и дифлюнизал) препятствуют диссоциации тетрамера транстиретина, что препятствует отложению амилоида в тканях.

Тафамидис

Тафамидис представляет собой производное бензоксазола, которое стабилизирует тетрамер транстиретина, замедляя формирование мономера, неправильный фолдинг и амилоидогенез. Подтверждена долгосрочная эффективность и безопасность тафамидиса в отношении замедления прогрессирования и улучшения выживаемости пациентов с ATTR-полинейропатией, с наследственной транстиретин-амилоидной кардиомиопатией и также КМП при «диком типе» ATTR-амилоидоза [49, 50]. Назначение тафамидиса следует рассмотреть у больных с кли-

нически явной ХСН вследствие ATTR амилоидоза (как наследственного, так и «дикого») для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и сердечно-сосудистой смертности [21].

Дифлюнизал

Дифлюнизал — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) со способностью стабилизировать транстиретин. Показано снижение прогрессирования нейропатии в течение двух лет на фоне лечения дифлюнизалом по сравнению с плацебо, а также улучшение качества жизни. Побочные эффекты дифлюнизала такие же, как и у других НПВП [49].

ВЫКЛЮЧАТЕЛИ ГЕНА ATTR (TRANSTHYRETIN PROTEIN KNOCKDOWN (REDUCTION) AGENTS (GENE SILENCING))

Инотерсен (inotersen) и патиризан (patisiran) уменьшают на 75-81% синтез как дикого, так и мутантного транстиретина путем разрушения транстиретиновой мРНК (инотерсен — посредством ядерной RNaseH1 (рибонуклеаза H1), патиризан — посредством цитоплазматического РНК-индуцированного сайленсингового комплекса). Это приводит к замедлению или прекращению прогрессирования, а также появлению новых неврологических проявлений. Инотерсен может приводить к развитию тромбоцитопении, кровотечений, гломерулонефрита, снижению функции почек и печени. Профиль безопасности патиризана более благоприятный [49]. Он может быть препаратом выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянты [48].

Дальнейшие направления исследований терапии ATTR-амилоидоза

В будущем целесообразно снижение стоимости терапии тафамидисом, продолжение исследования дифлюнизала, изучение комбинации таурурдезоксиколовой кислоты (TUDCA) с доксициклином, которая оказывает влияние на разрушение амилоидных масс, изучение новых селективных стабилизаторов транстиретина (эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate — EGCG — катехин из зеленого чая), AG-10, CHF5074 (производное НПВП, не блокирующее циклооксигеназу и не имеющее соответствующих побочных эффектов), изучение моноклональных антител к неправильно свернутому транстиретину (PRX004), второго поколения «выключателей» (silencers) гена транстиретина (AKCEA-TTR-LRx, vutrisiran — ALNNTTRsc02) [21], комбинации стабилизаторов и «выключателей» гена транстиретина [49].

Патогенетическое лечение AL-амилоидоза

Для прекращения синтеза легких цепей иммуноглобулинов используют [5, 51] различные химиотерапевтические препараты (алкилирующие агенты, стероиды, ингибитор протеасом — бортезомиб) и/или иммуномодулирующие препараты в комбинации с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Режимы терапии аналогичны тем, которые используются при множественной миеломе, но как правило, с использованием дексаметазона [13, 51]. Мелфалан в сочетании с преднизолоном или дексаметазоном в большой дозе тоже дает хороший результат, но может приводить к развитию острого лейкоза или миелодисплазии. После достижения ремиссии у 20% больных (без тяжелой коморбидной патологии) применяют высокодозную химиотерапию с последующим введением аутологичных стволовых клеток крови. Последующее назначение факторов роста может приводить к усилению ХСН и гипотензии. Введение стволовых клеток может быть ассоциировано с развитием желудочковых аритмий вследствие токсического влияния криопротективного диметилсульфоксида [51]. Новые препараты иксазомиб, карфилзомиб имеют ряд преимуществ по сравнению с бортезомибом, но в настоящее время их доказательная база ограничена [13].

Антиамилоидный эффект продемонстрировал также доксициклин *in vivo* и *in vitro*. Его добавление к стандартной терапии при AL-амилоидозе сердца снижало краткосрочную летальность. В настоящее время проводится международное исследование III фазы, в котором сравнивается эффективность бортезомиба с доксициклином по сравнению со стандартной схемой терапии (NCT03474458) [48].

РНК-интерферирующий препарат (ресувиран) в исследовании III фазы приводил к повышению смертности у пациентов с амилоидной КМП (ENDEAVOUR; NCT02319005), в связи с чем исследование было прекращено [48].

При изолированном поражении сердца у молодых пациентов возможна ортотопическая трансплантация сердца (годовая выживаемость — 50-89,5%, 5-летняя выживаемость составляет 20-65%), при сочетании с высокодозной химиотерапией (годовая выживаемость достигает 75%) [51]. Показания — достижение хорошей гематологической ремиссии, но сохранение тяжелой СН. Противопоказания — диарея (потеря веса, мальабсорбция), вовлечение автономной нервной системы, нарушение нутритивного статуса, поражение ЖКТ, почек, респираторного тракта [48].

Рекомендуемая стратегия лечения AL-КМП включает 3 ступени [48]:

1) Индукция химиотерапии, которая в большинстве случаев включает бортезомиб-содержащие схемы, направленные на минимизацию или прекращение продукции легких цепей иммуноглобулинов.

2) Трансплантация сердца через, как правило, 6 месяцев для обеспечения сердечно-сосудистой стабильности для высокодозной химиотерапии.

3) Высокодозная терапия мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток еще через 6 месяцев после второй ступени.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

Даратумумаб — моноклональное антитело к CD38 (кластер дифференцировки 38). У 129 пациентов с рефрактерным AL-амилоидозом на фоне лечения этим препаратом отмечен хороший гематологический ответ без значительного токсического влияния [42]. Венетоклакс, ингибитор BCL-2 (B-cell lymphoma 2 protein/протеин В-клеточной лимфомы 2), недавно начал применяться при множественной миеломе, особенно при наличии мутации t(11;14), которая также встречается при AL-амилоидозе [42].

Патогенетическое лечение AA-амилоидоза

Патогенетическая терапия AA-амилоидоза включает в себя лечение основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями и лечение, направленное на амилоидные отложения. У пациентов с имеющимся AA-амилоидозом цитостатики позволяют добиться клинического улучшения, у части пациентов предотвращают или замедляют развитие почечной недостаточности и улучшают прогноз.

Лечение, направленное на амилоидные отложения

Тоцилизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-6, оказалось эффективным в снижении уровня циркулирующего белка SAA и контроле прогрессирования амилоидоза при некоторых заболеваниях суставов. Эффект не зависит от основного заболевания [34]. Диметилсульфоксид является производной молекулы внутриклеточного липопротеина низкой плотности, вызывает резорбцию амилоида [34]. Необходимо его использование в высоких дозах (не менее 10 г/сут), что ограничено из-за крайне неприятного запаха [5]. Эпродизат — это низкомолекулярная молекула, похожая на гепарансульфат. Конкурентно связываясь с гликозамингликанами, он ингибирует полимеризацию амилоидных фибрилл и предотвращает стабилизацию отложений амилоида [52].

Гепарин может замедлять прогрессирование AA-амилоидоза, разрушая стабилизирующие связи между гликозамингликанами и SAA в отложениях, аналогично действию эпродизата [53]. Статины также могут оказывать положительное влияние посредством ингибирования пути изопrenoида путем специфической блокировки фарнезилтрансферазы [54].

Фибриллекс — новый препарат, способствующий резорбции и разрушению амилоида. Его применение оправдано в качестве дополнения к терапии основного заболевания или к лечению колхицином [5].

Новые терапевтические мишени

R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC) — небольшая молекула, способная связываться с двумя субъединицами сывороточного амилоидного Р-компонента (SAP), уменьшая тем самым его сывороточную концентрацию. У 31 пациента с амилоидозом показано его положительное влияние на функцию почек без значительных побочных эффектов [55]. Антитело к SAP, дезамизумаб, безопасен и уменьшает количество амилоида в печени, хотя не показал влияния на депозиты амилоида в сердце и почках [42].

Моноклональные антитела к амилоиду (11-1F4), которые опсонизируют фибриллы и облегчают их удаление, показали положительный кардиальный ответ у 8 из 12 пролеченных пациентов [56]. На моделях мышей показана возможность подавления транскрипции SAA-белка антисмысловыми олигонуклеотидами, что приводило к снижению уровня SAA в крови на 50% и значительному уменьшению отложений амилоида [56]. Также на моделях мышей клодроновая кислота продемонстрировала возможность профилактики и лечения амилоидоза [57].

Синдромальная терапия

Синдромальная терапия амилоидоза направлена на уменьшение выраженности симптомов и признаков СН, лечение нарушений ритма и проводимости, коррекцию артериальной гипертензии и гипотензии и др. (Таблица 9).

Таблица 9. Синдромальная терапия амилоидоза сердца [58]
Table 9. Syndromic therapy of cardiac amyloidosis [63]

Клиническая ситуация/ Clinical situation	Лекарственный препарат/ Medicine	Примечание/ Note
Задержка жидкости, отечный синдром, ортопноэ/ Fluid retention, edema syndrome, orthopnea	Петлевой диуретик, часто в сочетании с антагонистом минералокортикоидных рецепторов/ A loop diuretic, often in combination with a mineralocorticoid receptor antagonist	Тщательная титрация дозы, предотвращение гиповолемии/ Careful dose titration, prevention of hypovolemia
Суправентрикулярные аритмии (фибрилляция / трепетания предсердий)/ Supraventricular arrhythmias (atrial fibrillation / flutter)	β-адреноблокатор/ β-blocker	Показан только в случае тахикардии, в большинстве случаев следует избегать из-за ЧСС-опосредованного поддержания сердечного выброса/ Indicated only in cases of tachycardia, in most cases should be avoided due to heart rate-mediated maintenance of cardiac output
	Амиодарон/ Amiodarone	Как правило, хорошо переносится. Способен поддерживать синусовый ритм/ Generally, well tolerated. Able to maintain sinus rhythm
	Верапамил, дилтиазем/ Verapamil, diltiazem	Противопоказаны, т.к. быстро развивается токсическое действие из-за связывания с амилоидными фибриллами/ Contraindicated, because toxic effect develops rapidly due to binding to amyloid fibrils
	Дигоксин/ Digoxin	Противопоказан в связи с возможностью быстрого развития гликозидной интоксикации из-за связывания с амилоидными фибриллами/ Contraindicated due to the possibility of rapid development of glycosidic intoxication due to binding to amyloid fibrils
	Антикоагулянтная терапия/ Anticoagulant therapy	Следует назначать даже при синусовом ритме или низкой сумме баллов по шкале CHA2DS2VASC из-за высокого риска тромбоза предсердий/ Should be administered even with sinus rhythm or low CHA2DS2VASC score due to high risk of atrial thrombosis
Удлинение интервала QT/ Prolongation of the QT interval		Необходимо с особой осторожностью назначать препараты, удлиняющие интервал QT, с тщательным мониторингом его продолжительности, в т.ч. антипсихотики (галоперидол, кветиапин, оланзапин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин, циталопрам), противорвотные средства (метоклопрамид, ондансетрон), антибиотики (ципрофлоксацин, азолы)/ It is necessary with extreme caution to prescribe drugs that prolong the QT interval with careful monitoring of its duration, incl. antipsychotics (haloperidol, quetiapine, olanzapine), tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, citalopram), antiemetics (metoclopramide, ondansetron), antibiotics (ciprofloxacin, azoles)

Лечение ХСН

Основой лечения ХСН при амилоидозе являются низкосолевая диета, петлевые диуретики (предпочтительно с высокой биодоступностью — торасемид и буметанид) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При тяжелой ХСН и/или нефротическом синдроме часто требуются большие дозы диуретиков для поддержания эуволемии. Однако это может привести к недонаполнению уменьшенного в размере и ригидного ЛЖ со снижением сердечного выброса и развитием гипотонии, головокружения, обмороков и преренального острого повреждения почек. В связи с этим крайне важно оценивать баланс между поступлением и выведением жидкости и тщательно титровать дозу диуретиков [6].

Нет отдельной доказательной базы по применению ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов неприлизина (АРНИ) у больных с амилоидозом сердца. Эти препараты могут плохо переноситься вследствие развития гипотонии (вероятно, за счет сопутствующей дисфункции автономной нервной системы), в связи чем пациентам с ХСН на фоне амилоидоза их необходимо назначать с большой осторожностью и тщательно титровать дозу.

Пациенты с амилоидозом обычно плохо переносят бета-блокаторы, особенно в высоких дозах и с альфа-блокирующим действием, т.к. они уменьшают частоту сердечных сокращений и, следовательно, сердечный выброс и артериальное давление. На поздних стадиях могут быть полезными компрессионные чулки и мидодрин.

Недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) при амилоидозе противопоказаны в связи с их накоплением в амилоидных структурах, что может приводить к развитию блокад сердца.

Механическая поддержка кровообращения при амилоидозе сердца технически выполнима, но имеет невысокий класс рекомендаций (IIB). Двухлетняя выживаемость больных с амилоидозом сердца на фоне механической поддержки кровообращения хуже, чем без амилоидоза, но у некоторых больных может являться успешным «мостом к трансплантации» сердца [5].

Лечение аритмий

Из-за возможности аккумуляции амилоидом токсической дозы с развитием парадоксальных реакций больным с амилоидозом противопоказано назначение сердечных гликозидов [5].

Из антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП при амилоидозе относительно безопасен только амиодарон. Стратегия контроля ритма у этих больных может иметь меньшее значение, чем в общей

популяции, поскольку вклад предсердий в наполнение желудочков минимален или отсутствует.

У некоторых больных из-за высокого риска фатальных тахикардитов показана абляция и/или имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Данные о результатах катетерной абляции при амилоидозе сердца ограничены. Отдаленные результаты ее, вероятно, хуже, чем у больных без амилоидоза. Если ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года, для первичной профилактики внезапной смерти ИКД не рекомендуется. Внезапная смерть при амилоидной кардиомиопатии часто обусловлена электромеханической диссоциацией, что также является аргументом для отказа от установки ИКД у этих больных. Для вторичной профилактики ИКД должен рассматриваться индивидуально у пациентов с частой неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардией.

У пациентов с тяжелым амилоидозом сердца повышен риск развития внутрисердечных тромбов. Тромбоз левого предсердия был выявлен у 33% пациентов с АТТР-КМП при чреспищеводной ЭхоКГ, большинство из которых получали антикоагулянты [5]. В связи с высоким тромботическим риском при амилоидозе сердца следует назначить антикоагулянтную терапию (варфарин или пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К). Они показаны не только при внутрисердечных тромбозах, ФП (независимо от количества баллов по шкале CHA2DS2-VASc), предсердных аритмиях, но и при синусовом ритме при эхокардиографических признаках механической дисфункции левого предсердия [5]. При AL-амилоидозе нередко встречается дефицит X фактора свертывания, геморагии, и поэтому назначать антикоагулянты необходимо с осторожностью [5, 59, 60].

Лечение нарушений проводимости

Блокады сердца, синдром слабости синусового узла, хронотропная недостаточность часто встречаются при амилоидозе сердца и требуют имплантации постоянного водителя ритма. Постоянная правожелудочковая апикальная кардиостимуляция может приводить к межжелудочковой диссинхронии и дальнейшему снижению ударного объема и сердечного выброса. В связи с этим предпочтение отдается бивентрикулярной стимуляции. При развитии ХСН может быть увеличен нижний предел частоты стимуляции для поддержания сердечного выброса.

Лечение ортостатической гипотензии

Для лечения ортостатической гипотензии рекомендуют назначение минералокортикоидов или глюкокортикоидов для постоянного приема, однако это увеличивает риск декомпенсации СН [5].

Заключение

Понимание патогенеза привело к успехам в диагностике и лечении всех форм амилоидоза, в том числе амилоидоза сердца. Для своевременной диагностики крайне важна клиническая настороженность кардиологов в отношении возможности амилоидоза сердца. Скрининг на амилоидоз необходимо проводить при ХСН неясной этиологии, идиопатической ФП, наличии низкого вольтажа зубцов ЭКГ, особенно в сочетании с толщиной миокарда левого желудочка 12 мм и более, протеинурии, хронической болезни почек 4-5 стадии, артериальной гипотензии и легочной гипертензии. Ранняя диагностика позволяет достичь наилучших результатов лечения, в связи с чем заболевание, ранее считавшееся безнадежным, возможно, скоро станет излечимым или, по крайней мере, медленно прогрессирующим состоянием.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Е.В. Резник (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): разработка дизайна обзора; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Т.Л. Нгуен (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи

Е.А. Степанова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-5858>): научная консультация, редактирование рукописи, исправления в процессе написания рукописи, предоставление морфологического иллюстративного материала, комментарии к нему

Д.В. Устюжанин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>): научная консультация, редактирование рукописи, исправления в процессе написания рукописи, предоставление иллюстративного материала магнитно-резонансной томографии, комментарии к нему

И.Г. Никитин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): научная консультация, редактирование рукописи, общее руководство исследовательским коллективом

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

E.V. Reznik (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): review design development; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; interaction with the editors in the process of preparing a publication for printing

T.L. Nguyen (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article

E.A. Stepanova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-5858>): scientific consultation, editing the manuscript, corrections in the process of writing the manuscript, providing morphological illustrative material, comments on it

D.V. Ustyuzhanin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>): scientific consultation, editing the manuscript, corrections in the process of writing the manuscript, providing illustrative material for magnetic resonance imaging, comments on it

I.G. Nikitin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): scientific consultation, manuscript editing, general supervision of the research team

Список литературы/References:

- Hassan, W., et al., Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*, 2005. 32(2): p. 178-84.
- Falk, R.H., et al., AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 68(12): p. 1323-41.
- Mishra, S., et al., Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013. 305(1): p. H95-103.
- Benson, M.D., et al., Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 2018. 25(4): p. 215-219.
- Лысенко (Козловская), Л.В., В.В. Рамеев, and С.В. Моисеев, Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*, 2020. 29(1): p. 13-24.
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24. DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-1-13-24 [in Russian]
- Karafiatova, L. and T. Pika, Amyloid cardiomyopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2017. 161(2): p. 117-127.
- Fontana, M., et al., Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. 12(11 Pt 2): p. 2345-2356.
- Pinney, J.H., et al., Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*, 2013. 161(4): p. 525-32.
- Gilstrap, L.G., et al., Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*, 2019. 12(6): p. e005407.
- Резник, Е.В., et al., Хроническая сердечная недостаточность у больных с системным амилоидозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. in press.
Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T.L. et al. Chronic heart failure in patients with systemic amyloidosis. Cardiovascular therapy and prevention. In press [in Russian].
- Desport, E., et al., AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7: p. 54.
- Bird, J., et al., UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*, 2009. 147(1): p. 22-42.
- Kastritis, E. and M.A. Dimopoulos, Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*, 2016. 172(2): p. 170-86.
- Quarta, C.C., et al., The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med*, 2015. 372(1): p. 21-9.
- Maurer, M.S., et al., Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*, 2019. 12(9): p. e006075.
- Gillmore, J.D., et al., Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol*, 2015. 168(2): p. 207-18.
- Donnelly, J.P. and M. Hanna, Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*, 2017. 84(12 Suppl 3): p. 12-26.
- Hou, X., M.I. Aguilar, and D.H. Small, Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J*, 2007. 274(7): p. 1637-50.

19. Sekijima, Y., J.W. Kelly, and S. Ikeda, Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des*, 2008. 14(30): p. 3219-30.
20. Gonzalez-Lopez, E., et al., Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2015. 36(38): p. 2585-94.
21. Seferovic, P.M., et al., Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019.
22. Damy, T., et al., Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*, 2016. 37(23): p. 1826-34.
23. Galat, A., et al., Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*, 2016. 37(47): p. 3525-3531.
24. Castano, A., et al., Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2017. 38(38): p. 2879-2887.
25. Lopez-Sainz, A., et al., Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*, 2019. 26(3): p. 156-163.
26. Гудкова, А.Я., Е.Н. Семернин, and А.А. Полякова, Спектр мутаций в гене транстретина в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Трансляционная Медицина*, 2016. 3(1): p. 34-38.
Gudkova A.Y., Semernin E.N., Polyakova A.A. 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. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38>. [in Russian].
27. Johnson, S.M., et al., The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol*, 2012. 421(2-3): p. 185-203.
28. Ando, Y., et al., Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. 8: p. 31.
29. Rapezzi, C., et al., Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*, 2013. 34(7): p. 520-8.
30. Sekijima, Y., et al., The current status of the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) in Japan. *Amyloid*, 2019. 26(sup1): p. 61-62.
31. Damy, T., et al., Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*, 2019.
32. Plante-Bordeneuve, V., et al., The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registry: design and methodology. *Curr Med Res Opin*, 2013. 29(1): p. 77-84.
33. Coelho, T., M.S. Maurer, and O.B. Suhr, THAOS — The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*, 2013. 29(1): p. 63-76.
34. Real de Asua, D., et al., Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*, 2014. 6: p. 369-77.
35. Leone, O., et al., Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2004. 25(14): p. 1237-41.
36. Rocken, C., et al., Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2002. 106(16): p. 2091-7.
37. Neben-Wittich, M.A., et al., Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med*, 2005. 118(11): p. 1287.
38. Резник, Е.В., Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, Эхокардиография в практике кардиолога. Москва, Практика; 2013. 212 с.
Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Echocardiography in the practice of a cardiologist. Moscow: Practice; 2013. 212p. [in Russian].
39. Fontana, M., et al., Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev*, 2015. 20(2): p. 133-44.
40. Kwong, R.Y., et al., Characterization of Cardiac Amyloidosis by Atrial Late Gadolinium Enhancement Using Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Correlation With Left Atrial Conduit and Contractile Function. *Am J Cardiol*, 2015. 116(4): p. 622-9.
41. Banyersad, S.M., et al., T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*, 2015. 36(4): p. 244-51.
42. Strouse, C., et al., Approach to a patient with cardiac amyloidosis. *J Geriatr Cardiol*, 2019. 16(7): p. 567-574.
43. Park, G.Y., et al., Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(12).
44. Caobelli, F., et al., Quantitative (99m)Tc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *J Nucl Cardiol*, 2019.
45. Yamamoto, H. and T. Yokochi, Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*, 2019. 6(6): p. 1128-1139.
46. Gopal, D.M., F.L. Ruberg, and O.K. Siddiqi, Impact of Genetic Testing in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*, 2019. 16(5): p. 180-188.
47. Fajardo, J., et al., Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Amyloid*, 2019. 26(sup1): p. 166-167.
48. Manolis, A.S., et al., Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/under-appreciated disease. *Eur J Intern Med*, 2019. 67: p. 1-13.
49. Gertz, M.A., et al., Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*, 2019. 9(9): p. e01371.
50. Maurer, M.S., et al., Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018. 379(11): p. 1007-1016.
51. Wechalekar, A.D., et al., Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*, 2015. 168(2): p. 186-206.
52. Dember, L.M., et al., Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*, 2007. 356(23): p. 2349-60.
53. Zhu, H., J. Yu, and M.S. Kindy, Inhibition of amyloidosis using low-molecular-weight heparins. *Mol Med*, 2001. 7(8): p. 517-22.
54. van der Hilst, J.C., et al., Lovastatin inhibits formation of AA amyloid. *J Leukoc Biol*, 2008. 83(5): p. 1295-9.
55. Gillmore, J.D., et al., Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br J Haematol*, 2010. 148(5): p. 760-7.
56. Kluve-Beckerman, B., et al., Antisense oligonucleotide suppression of serum amyloid A reduces amyloid deposition in mice with AA amyloidosis. *Amyloid*, 2011. 18(3): p. 136-46.
57. Kennel, S.J., et al., Phagocyte depletion inhibits AA amyloid accumulation in AEF-induced hLL-6 transgenic mice. *Amyloid*, 2014. 21(1): p. 45-53.
58. Oerlemans, M., et al., Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*, 2019. 27(11): p. 525-536.
59. Sucker, C., et al., Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(6): p. 947-55.
60. Ishiguro, K., et al., Elevation of Plasmin-alpha2-plasmin Inhibitor Complex Predicts the Diagnosis of Systemic AL Amyloidosis in Patients with Monoclonal Protein. *Intern Med*, 2018. 57(6): p. 783-788.