

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Енисеева Е.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные данные о поражении сердца при системном амилоидозе. Обсуждаются варианты амилоидоза, при которых поражение сердца является частым: AL-, ATTRwt- и ATTRv-амилоидозы. Описаны клинические признаки амилоидной кардиомиопатии, экстракардиальные проявления, позволяющие подозревать амилоидоз. Представлены методы диагностики амилоидной кардиомиопатии.

Эхокардиографические диагностические признаки включают увеличение толщины стенки левого желудочка, атриовентрикулярного клапана, стенки правого желудочка, утолщение межпредсердной перегородки, диастолическую дисфункцию и снижение общей продольной деформации при относительном сохранении продольной деформации верхушки.

Магнитно-резонансная томография позволяет выявить характерные для амилоидоза признаки: увеличение внеклеточного объема и диффузное субэндокардиальное или трансмуральное отсроченное контрастирование после введения гадолиния.

Сцинтиграфия с использованием препаратов, меченных технецием-99m, может подтвердить диагноз ATTR-кардиомиопатии. Диагноз ATTR-кардиомиопатии возможен только в сочетании с анализами крови и мочи для исключения наличия моноклонального белка. Скрининг на моноклональный белок включает 3 лабораторных теста: определение свободных лёгких цепей в сыворотке крови, электрофорез сывороточного белка и белка мочи с иммунофиксацией.

Обсуждаются показания для биопсии миокарда и роль биопсии экстракардиальных тканей. Эндомиокардиальная биопсия должна быть выполнена: а) если имеется высокое клиническое подозрение на амилоидоз сердца у пациента с моноклональным белком; б) если имеется высокое клиническое подозрение на сердечный амилоидоз, несмотря на отрицательный или двусмысленный результат сцинтиграфии; в) если сцинтиграфия сердца недоступна.

Обсуждаются возможности патогенетической терапии при ATTR- и AL-амилоидозе, направленной на прекращение или замедление отложения амилоида в сердце, симптоматическое лечение.

Ключевые слова: амилоидоз, кардиомиопатия, транстиретин, лёгкие цепи иммуноглобулинов, рестриктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность

Для цитирования: Енисеева Е.С. Амилоидная кардиомиопатия: диагностика и лечение. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(4): 11-23. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-11-23

AMYLOID CARDIOMYOPATHY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Eniseeva E.S.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia
Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

ABSTRACT

The review presents current data on heart disease in systemic amyloidosis. The article discusses variants of amyloidosis with common heart disease: AL-, ATTRwt- and ATTRv amyloidoses. Clinical signs of amyloid cardiomyopathy and extracardiac manifestations that allow one to suggest amyloidosis are described. Methods for diagnosing amyloid cardiomyopathy are presented.

Echocardiographic diagnostic characters include increased thickness of the left ventricular wall, atrioventricular valve, right ventricular wall, thickening of the interatrial septum, and also diastolic dysfunction, and decreased global longitudinal strain with relative preservation of apical longitudinal strain.

Magnetic resonance imaging reveals signs specific for amyloidosis: increased extracellular volume and diffuse subendocardial or transmural delayed enhancement after gadolinium administration.

Scintigraphy using technetium-99m labeled compounds can confirm the diagnosis of ATTR cardiomyopathy. The diagnosis of ATTR cardiomyopathy is only possible in combination with blood and urine tests to exclude the presence of a monoclonal protein. Screening for monoclonal protein includes three laboratory tests: determination of free light chains in blood serum, electrophoresis of serum protein and urine protein with immunofixation.

Indications for myocardial biopsy and the role of extracardiac tissue biopsy are discussed. Endomyocardial biopsy should be performed: a) in case of strong clinical suggestion of cardiac amyloidosis in a patient with monoclonal protein; b) in case of strong clinical suggestion of cardiac amyloidosis, despite negative or equivocal scintigraphy result; c) if cardiac scintigraphy is not available.

The possibilities of pathogenetic therapy for ATTR- and AL amyloidosis, aimed at stopping or slowing amyloid deposition in the heart, and symptomatic treatment are discussed.

Key words: amyloidosis, cardiomyopathy, transthyretin, immunoglobulin light chains, restrictive cardiomyopathy, heart failure

For citation: Eniseeva E.S. Amyloid cardiomyopathy: diagnosis and treatment. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(4): 11-23. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-11-23

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз относится к группе заболеваний, возникающих в результате отложения изменённых белков, образующих нерастворимые фибриллы, в различных тканях и вызывающих поражение органов. Термин «амилоид» был впервые использован берлинским патологом Рудольфом Вирховым в 1854 г. для описания макроскопических аномалий тканей, наблюдаемых при окрашивании йодом [1].

По определению Международного общества амилоидоза (ISA, International Society of Amyloidosis), амилоидоз – это гетерогенные состояния, при которых происходит отложение нерастворимого патологического белка, окрашиваемого в биоптате конго красным и имеющего жёлто-зелёное двойное лучепреломление в поляризованном свете [2, 3].

В настоящее время идентифицировано 42 амилоидогенных белка, и одна треть из них вызывают системный амилоидоз [4].

При амилоидозе сердца амилоидные фибриллы накапливаются в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация амилоидоза основана на типе амилоидогенных белков-предшественников: AL, AA, ATTR, AАpoAI, AАpoAII, AАpoAIV, Ab₂M, AFib, AGel AANF и др. Только девять амилоидогенных белков накапливаются в миокарде, вызывая поражение сердца [3].

Некоторые формы амилоидоза (AАpoAI, AАpoAII, AАpoAIV, Ab₂M, AFib, AGel) встречаются очень редко. Вторичный амилоидоз, развивающийся при хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях (AA), не является редким, но поражение сердца при этом типе наблюдается только в 5 % случаев. Более 98 % амилоидоза сердца возникает при AL- или ATTR-амилоидозе. ATTR-амилоидоз может быть наследственным (ATTRv) или приобретённым (ATTRwt) (мутантный и дикий типы) [3].

Таким образом, наибольшая часть случаев амилоидной кардиомиопатии (АКМП) обусловлена синтезом одного из двух патологических белков: 1) лёгкой цепи моноклонального иммуноглобулина, образующегося при нарушениях в плазматических клетках костного мозга; 2) транстиретина (TTR). Транстиретин – белок, транспортирующий тироксин и ретинол (витамин А), вырабатываемый печенью, сосудистым сплетением и пигментированным эпителием сетчатки. Ассоциированные АКМП обозначаются как AL-КМП и ATTR-КМП соответственно [5, 6]. Редкие причины сердечного амилоидоза включают амилоидоз сывороточного амилоида А (AA), наследствен-

ный аполипопротеин А-1 и аполипопротеин А-4 амилоидоз, изолированный амилоидоз предсердий (AANF) [3]. AA-амилоидоз развивается у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, при хронических инфекциях и семейной средиземноморской лихорадке [5].

Амилоидоз лёгких цепей иммуноглобулина (AL) – это подтип, при котором имеется плазмоклеточная или В-клеточная дискразия, множественная миелома, В-клеточная лимфома с продукцией аномальных неправильно свёрнутых свободных лёгких цепей иммуноглобулина, которые агрегируются в нерастворимые амилоидные фибриллы и откладываются в органах [7].

В 74 % случаев выявляют секрецию моноклональных лёгких цепей лямбда-типа [8].

ATTR-КМП является результатом формирования амилоидных фибрилл из нормального транстиретина (дикого типа) или изменённого транстиретина в результате мутаций гена, кодирующего его структуру. В первом случае амилоидоз ранее обозначался как «старческий», в настоящее время используется термин транстиретин-амилоидная кардиомиопатия дикого типа (ATTRwt-КМП). Наследственный вариант TTR-амилоидоза сердца назывался «семейной» ATTR-КМП, современное название – вариантная ATTR-КМП (ATTRv-КМП) [3, 9]. Известно более 130 вариантов TTR, ассоциированных с ATTRv-амилоидозом. Клиническая картина зависит от типа мутации. Однако обычно поражаются периферическая нервная система и сердце [10].

Поражение сердца ассоциируется с V122I-, T60A-, L111M- и I68L-мутациями гена TTR [11]. Наиболее распространённым в США является замена изолейцина на валин в положении 122 белковой последовательности (V122I) [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

AL-амилоидоз, вероятно, является редким заболеванием, распространённость которого в США по состоянию на 2015 г. составляла 4 на 100 000 населения [12]. Поражение сердца наблюдается примерно у 75 % пациентов с AL-амилоидозом [13].

По данным Регистра амилоидоза Великобритании, наблюдается увеличение частоты случаев амилоидоза на 670 % в период 2010–2019 гг. по сравнению с 1987–1999 гг. В период 2010–2019 гг. зарегистрировано 10 755 случаев амилоидоза, из них 56 % составляет AL-амилоидоз. При этом частота ATTRwt среди всех случаев амилоидоза увеличилась от 3 % в период 1987–2009 гг. до 25 % в 2016–2019 гг. [14].

Хотя ATTR-КМП считалась редким заболеванием, и точные оценки заболеваемости и распро-

странённости отсутствуют, накапливаются доказательства, что это заболевание встречается значительно чаще, чем предполагалось ранее [15, 16].

N. Maurizi и соавт. установлено, что распространённость АКМП составляла 9 % среди пациентов с первоначальным диагнозом гипертрофической КМП. Амилоидоз сердца в возрастной группе от 40 до 49 лет был диагностирован у 1 %; у лиц старше 80 лет частота увеличивалась до 26 % [17].

АТТР-КМП обнаруживается у 13 % пациентов с дегенеративным аортальным стенозом, направленных на транскатетерное протезирование аортального клапана [18].

В российском исследовании проводился скрининг на АТТРwt всех умерших, имевших при жизни хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Посмертное исследование на амилоид проведено у 141 пациента в возрасте старше 69 лет. Отложения амилоида были выявлены в более старшей возрастной группе (средний возраст — $91,25 \pm 9,67$ года) в 21 % случаев. Таким образом, у лиц старческого возраста при ХСН, ассоциирующейся с ГЛЖ, АТТР-КМП является частой патологией [19].

Это подчёркивает, что амилоидоз сердца должен быть включён в дифференциальный ряд у пожилых пациентов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Поражение сердца при системном амилоидозе является одной из причин сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ). Прогрессирующая инфильтрация нерастворимыми фибриллярными белками нарушает внеклеточную архитектуру, ведёт к концентрическому бивентрикулярному ремоделированию, нарушению растяжимости миокарда и нарушению диастолической функции [6, 20, 21].

Течение AL-КМП более агрессивное в сравнении с АТТР-КМП в связи с кардиотоксичностью амилоидогенных лёгких цепей иммуноглобулинов [20].

АТТРwt наблюдается у пожилых людей и в основном проявляется фенотипом КМП. Обычно его диагностируют в возрасте 70–75 лет, среди больных с этим вариантом АКМП преобладают мужчины [22].

Важно иметь в виду, что один только возраст не должен использоваться для того, чтобы отличать АТТРv-КМП от АТТРwt-КМП, так как при варианте типа АТТР-амилоидоза возможно как раннее, так и позднее начало клинических проявлений заболевания [10]. Идентификация и дифференциация этих двух подтипов крайне важна, поскольку выявление АТТРv-КМП предполагает прове-

дение генетического консультирования и семейного скрининга [23].

Диагностика АКМП требует от клинициста внимания к клиническим признакам, которые связаны с фенотипом сердечного амилоидоза [24–26]. При подозрении на амилоидоз сердца важна ранняя и быстрая диагностика, поскольку раннее начало терапии может предотвратить дальнейшее отложение амилоида и повреждение органов [24, 27].

Типичным клиническим проявлением АКМП является СНсФВ. Диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» у пожилых пациентов должен побудить к поиску АКМП [26]. Пониженное наполнение желудочков вследствие рестрикции ограничивает ударный объём и может быть причиной ортостатической гипотензии и синкопе [28]. Другой причиной синкопальных состояний и ортостатической гипотензии может быть автономная дисфункция [21]. Отмечается плохая переносимость традиционных методов лечения сердечной недостаточности [28].

Амилоидная инфильтрация затрагивает все структуры сердца: 1) инфильтрация миокарда желудочков приводит к утолщению стенок с бивентрикулярной симметричной концентрической псевдогипертрофией и рестриктивной гемодинамикой с малым объёмом желудочков и дилатацией предсердий (рестриктивная кардиомиопатия); 2) инфильтрация обоих предсердий вызывает нарушение резервуарной функции и повышенную жёсткость, что приводит к наджелудочковым аритмиям, внутрисердечным тромбам и системным эмболиям; 3) инфильтрация эндокарда способствует возникновению вальвулопатий с развитием митральной и трикуспидальной недостаточности, аортального стеноза; 4) инфильтрация перикарда может привести к появлению умеренного выпота и констрикции; 5) инфильтрация стенок коронарных сосудов приводит к ишемии миокарда; 6) инфильтрация проводящей системы является причиной хронотропной недостаточности и нарушений проводимости, таких как сино-атриальная блокада, атрио-вентрикулярная блокада, блокада ветвей пучка Гиса, и удлинения интервала QT; 7) вовлечение вегетативной нервной системы является причиной автономной дисфункции с ортостатической гипотензией и синкопе [9, 23, 29].

У пациентов с АКМП может наблюдаться типичная стенокардия даже при отсутствии стенозных поражений эпикардиальных коронарных артерий в результате коронарной микрососудистой дисфункции. Отложение амилоидных фибрилл в интерстиции, интрамиокардиальных коронарных сосудах и периваскулярных областях сердца вызывает повышенное коронарное микрососудистое сопротивление и снижение резерва коронарного кровотока, что приводит к ишемическим симптомам [20].

До 70 % пациентов с АТТР-КМП имеют фибрилляцию предсердий (ФП), при АЛ-КМП она наблюдается реже [30, 31]. В некоторых случаях ФП может быть первым проявлением АКМП [26].

ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АМИЛОИДОЗА

Появлению клинических признаков АКМП предшествуют внесердечные симптомы, которые могут быть использованы в качестве «красных флагов» для подозрения и обследования с целью выявления амилоидоза. Клинические симптомы обеих форм амилоидоза (АЛ-КМП и АТТР-КМП) изменчивы; это способствует их недооценке и затрудняет раннюю диагностику. Внесердечными признаками и симптомами амилоидоза являются протеинурия и нефротический синдром, нейропатия мелких волокон или полинейропатия, гепатомегалия, спленомегалия, кровоподтеки на коже, макроглоссия, синдром карпального канала (СКК), особенно двусторонний, стеноз позвоночника и разрыв сухожилия бицепса [23, 25, 26, 32–36].

Периферическая амилоидная полинейропатия, помутнение стекловидного тела, СКК, стеноз поясничного отдела позвоночного столба являются характерными проявлениями АТТР-амилоидоза. Периферическая амилоидная полинейропатия проявляется сначала сенсорными нарушениями, затем присоединяются двигательные нарушения с распространением поражения от дистальных к проксимальным отделам конечностей [10].

Настораживающим признаком болезни является СКК, особенно в случаях его развития с двух сторон и при отсутствии ожидаемого эффекта декompрессии [33]. СКК обусловлен сдавлением срединного нерва депозитами амилоида в связках запястья. Это приводит к болям и парестезиям в I–III пальцах кисти с постепенным развитием атрофии мышц тенара. Высокая частота СКК отмечается у пациентов с АТТРwt- и АТТРv-амилоидозом, тогда как при АЛ-амилоидозе она не отличается от общей популяции. Показано, что СКК обнаруживается за 5–9 лет до появления признаков поражения сердца [34].

Скелетно-мышечные проявления, такие как спонтанный разрыв сухожилия бицепса и стеноз поясничного отдела позвоночного столба, характерны только для АТТР-амилоидоза [35, 36]. Отложения амилоида часто встречаются в тканях позвоночных связок у пациентов старше 50 лет, перенёсших операцию в связи со стенозом поясничного отдела позвоночника. Отсутствие признаков АКМП у этих больных, возможно, объясняется тем, что отложение амилоида в связках является ранним проявлением системного амилоидоза и предшествует поражению сердца [35].

Спонтанный разрыв сухожилия бицепса наблюдается при АТТР-амилоидозе и связан с отложением в сухожилии бицепса, аналогично синдрому запястного канала [36].

Существуют некоторые патогномоничные внесердечные проявления АЛ-амилоидоза, такие как макроглоссия, периорбитальная пурпура из-за хрупкости капилляров и приобретённого дефицита фактора X, псевдогипертрофия дельтовидной мышцы в области лопатки [37].

Из экстракардиальных проявлений, наблюдающихся как при АЛ-, так и при АТТР-амилоидозе, распространены признаки поражения желудочно-кишечного тракта, полинейропатия и ортостатическая гипотензия [38].

Желудочно-кишечные симптомы могут быть обусловлены автономной дисфункцией или инфильтрацией стенок кишечника амилоидом. Автономная дисфункция приводит к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта, вызывающему раннее насыщение, вздутие, периодическую тошноту и рвоту, диарею [10]. Другими проявлениями автономной дисфункции являются нарушения функции мочевого пузыря, эректильная дисфункция. Амилоидная инфильтрация стенок кишечника приводит к малабсорбции, диарее, потере веса [10].

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются у 60 % пациентов с АЛ-амилоидозом, но подтверждённое биопсией поражение желудочно-кишечного тракта с отложением амилоида отмечается гораздо реже – у 3–15 % пациентов. При анализе результатов исследования транстиретинового амилоидоза у 63 % пациентов с АТТР-амилоидозом наблюдались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. При посмертном обследовании пациентов отложения амилоида в желудочно-кишечном тракте имели около 40 %. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта были более выраженными у пациентов с нейропатическими вариантами АТТР-амилоидоза [25].

Правожелудочковая недостаточность, СНсФВ (особенно у мужчин), непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, неприлизина, бета-блокаторов должны увеличивать подозрение на АТТР-КМП [39].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика АКМП начинается со сбора анамнеза, обследования, электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [25]. Несоответствие между низким вольтажом QRS и утолщением стенок левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ является важным признаком [23, 24]. Это объясняется отложением амилоида

в интерстиции при отсутствии гипертрофии кардиомиоцитов. Однако отсутствие низкого вольтажа QRS на ЭКГ по общепринятым критериям не исключает диагноза АКМП [5].

Показано, что отношение индекса массы миокарда ЛЖ, определяемого по магнитно-резонансной томографии (МРТ), к вольтажным индексам (Соколова, Корнельский, вольтажные критерии от конечностей) имеет прогностическое значение [40].

Возможны другие изменения ЭКГ: элевация ST – у 22 %; отсутствие нарастания зубца R в прекардиальных отведениях – у 64 %; а также ФП и признаки нарушений проводимости, такие как увеличение длительности зубца P, интервала PR или комплекса QRS [5, 25].

Патологические зубцы Q у больших амилоидозом нередко являются псевдоинфарктными и обусловлены наличием электрически невозбудимой ткани в миокарде вследствие отложений амилоида, при этом нарушения локальной сократимости при проведении ЭхоКГ отсутствуют [21].

Эхокардиография

Комплексная оценка параметров ЭхоКГ с применением тканевой доплерографии и спектрекинг ЭхоКГ увеличивают возможности диагностики АКМП [41, 42]. Эхокардиографические диагностические признаки амилоидоза сердца включают: увеличение толщины стенки ЛЖ более 12 мм при отсутствии других причин гипертрофии ЛЖ; нормальный или малый размер полости ЛЖ; увеличение и дисфункцию обоих предсердий; тромбы в левом предсердии; утолщённые клапаны; утолщение стенки правого желудочка и межпредсердной перегородки; перикардиальный выпот; рестриктивный трансмитральный доплеровский паттерн наполнения; снижение систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (s') менее 5 см/с; снижение диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана (e' и a') менее 5 см/с. Может выявляться гранулярное свечение миокарда, но это не считается высокоспецифичным признаком и может наблюдаться при других состояниях, таких как терминальная стадия почечной недостаточности.

Спекл-трекинг ЭхоКГ улучшает неинвазивное распознавание амилоидоза сердца путём количественной оценки продольной деформации. Картина уменьшенного продольного укорочения при сохранённой ФВ ЛЖ характерна для амилоидоза сердца. Продольная деформация обычно нарушена даже на ранних стадиях заболевания, когда радиальное утолщение и укорочение по окружности всё ещё сохраняются. Типичной картиной при амилоидозе сердца, как AL, так и ATTR, является снижение продольной деформации базальных и средних сегментов при сохранённой продольной деформации верхушечных сегментов [41].

Показано, что роль различных показателей меняется в зависимости от выраженности амилоидной инфильтрации, которая оценивалась с помощью МРТ по показателю внеклеточного объёма (ВКО).

Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) ≥ 12 мм, относительная толщина стенок ЛЖ, определяемая как отношение суммы толщины МЖП и ЗСЛЖ к конечному диастолическому размеру ЛЖ $> 0,42$, миокардиальная фракция сокращения, показатель диастолической функции $E/e' > 8$ и продольная деформация ($LS < -20$ %) изменяются уже при низком содержании амилоида в сердце (ВКО = 40–50 %).

Снижение экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) < 16 мм и ФВЛЖ < 55 % наблюдаются при высокой степени инфильтрации (ВКО ≥ 70 %).

При ВКО от 51 % до 70 % изменяются такие показатели, как площадь левого предсердия > 20 см², систолическая экскурсия кольца митрального клапана (MAPSE) < 11 мм, отношение скорости быстрого наполнения ЛЖ к скорости наполнения во время систолы предсердий $E/A > 2$, отражающее рестриктивный тип наполнения. Показана значимость расчётных показателей, включающих параметры продольной деформации: отношение продольной деформации апикального септального сегмента к продольной деформации базального септального сегмента (SAB) $> 2,1$; относительная апикальная продольная деформация (RALS), определяемая как отношение средней апикальной продольной деформации к сумме средних базальной и средней деформации > 1 ; отношение ФВ к продольной деформации (EFSR) $> 4,1$ [42].

При комплексной оценке эхокардиографических параметров возможно выявить отличия между изменениями при амилоидозе сердца и другими причинами гипертрофии ЛЖ, такими как гипертоническое сердце и болезнь Фабри. При амилоидозе наблюдаются более выраженные гипертрофия, снижение продольной деформации и диастолическая дисфункция ЛЖ [43].

Магнитно-резонансная томография

МРТ является важным инструментом для диагностики АКМП и для её дифференциации от других КМП. Однако это более дорогостоящее и менее широко доступное исследование, чем ЭхоКГ. На ранней стадии отложение амилоидных белков приводит к увеличению ВКО. Характерным является диффузное субэндокардиальное или трансмуральное отсроченное контрастирование после введения гадолиния [41].

МРТ может быть полезна для исключения амилоидоза при подозрении на него; однако важно отметить, что исследование не является необходимым во всех случаях. Также его использование в качестве самостоятельного метода недостаточ-

но для постановки диагноза АКМП и не позволяет провести различие между AL-КМП и ATTR-КМП [44–46].

Сцинтиграфия

Сцинтиграфия с использованием препаратов, меченных технецием-99m, в настоящее время считается краеугольным камнем диагностики ATTR-КМП. Используемыми индикаторами являются: 99mTc-пирофосфат (PYP), 99mTc-3,3-дифосфоно-1,2, пропанодикарбоновая кислота (DPD) и 99mTc-гидроксиметилден-дифосфонат (HMDP) [20]. Они продемонстрировали высокое сродство к отложениям амилоида в миокарде. ATTR-КМП обладает повышенным сродством по сравнению с AL-КМП. В России доступен 99mTc-пирофосфат (PYP).

Для оценки накопления радиофармпрепарата используется 4-балльная шкала Perugini (0 – отсутствие поглощения сердцем и нормальное поглощение костями; 1 – умеренное поглощение сердцем меньше, чем поглощение костями; 2 – умеренное поглощение сердцем и относительно равное поглощение костями; 3 – высокое поглощение сердцем и только умеренное или отсутствующее поглощение костями) [47].

В различных когортах пациентов с СН и результатами ЭхоКГ и/или МРТ сердца, указывающими на амилоидоз сердца, сцинтиграфия сердца с поглощением радиоизотопа 2-й или 3-й степени по Perugini может подтвердить диагноз ATTR-КМП только в сочетании с анализами крови и мочи для исключения наличия моноклонального белка [48].

Следует иметь в виду, что около 10 % пациентов с достоверной AL-КМП могут иметь высокий балл Perugini (> 2) [49]. Поэтому при высоком поглощении радиоизотопа необходимо исключить AL-КМП с помощью исследования моноклонального белка [50, 51].

Возможно ложноположительное поглощение радиоизотопа при других состояниях, таких как болезнь Данона (болезнь накопления гликогена IIb типа), гипертрофическая КМП или сердечная токсичность гидроксихлорохина [52, 53].

Исследование моноклонального белка

AL-амилоидоз может быть исключён путём проведения скрининга на моноклональный белок, включающего 3 лабораторных теста: определение свободных лёгких цепей в сыворотке крови (СЛЦ), электрофорез сывороточного белка с иммунофиксацией и электрофорез белка мочи с иммунофиксацией [48]. При скрининге на AL-амилоидоз не следует использовать электрофорез белка сыворотки и мочи для исключения моноклонального белка, учитывая его низкую чувствительность по сравнению с иммунофиксацией [48].

Моноклональность оценивается при наличии аномального соотношения СЛЦ каппа и лямбда и иммунофиксации белка сыворотки и мочи [54].

Нормальное соотношение СЛЦ каппа/лямбда – 0,26–1,65. У пациентов с заболеваниями почек часто наблюдается незначительное повышение соотношения каппа/лямбда: до 2,0 – у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; до 3,1 – при диализе [26].

Т.Е. Long и соавт. определили новые референсные значения соотношения СЛЦ каппа/лямбда для пациентов с нарушением почечной функции: при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² – 0,46–2,62; при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² – 0,48–3,38; при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – 0,54–3,30 [55].

Если с помощью иммунофиксации моноклональный белок не идентифицируется, а соотношение каппа/лямбда находится в пределах нормы, то AL-амилоидоз может быть исключён с отрицательным прогностическим значением около 99 % [25, 56].

Если при иммунофиксации присутствует моноклональный белок и/или обнаружено аномальное соотношение каппа/лямбда, необходима биопсия поражённого органа [26, 27].

Биопсия

До появления сцинтиграфии сердца диагноз амилоидоза сердца мог быть установлен только путём гистологического подтверждения отложений амилоида с помощью биопсии ткани. Дополнительным преимуществом получения ткани является то, что она позволяет проводить иммуногистологическое определение или протеомный анализ амилоидогенного белка-предшественника на аминокислотном уровне с помощью масс-спектрометрии. В настоящее время результат сцинтиграфии сердца с поглощением радиоизотопа 2-й или 3-й степени по Perugini при отсутствии моноклонального белка позволяет установить диагноз ATTR-КМП без подтверждения эндокардиальной биопсией [25].

При системных проявлениях информативна биопсия прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя). ATTR-амилоид отличается слабой конгофилией, поэтому один отрицательный результат не позволяет исключить диагноз, и может возникнуть необходимость повторной биопсии из различных органов. Наиболее эффективна биопсия поражённого органа. У пациентов с синдромом запястного канала исследованию на амилоид необходимо подвергать ткань, удалённую при оперативной декомпрессии запястного канала [57]. Биопсия жировой ткани передней брюшной стенки обладает чувствительностью 84 % при AL-амилоидозе, 45 % – при ATTRv-амилоидозе и только 15 % – при ATTRwt-амилоидозе [5].

Эндомиокардиальная биопсия должна быть выполнена (если биопсия других тканей не под-

тверждает наличие амилоида) в следующих случаях: 1) имеется высокое клиническое подозрение на амилоидоз сердца у пациента с моноклональным белком, обнаруженным с помощью электрофореза с иммунофиксацией и/или аномальное соотношение СЛЦ каппа/лямбда, превышающее верхний диапазон нормы; 2) имеется высокое клиническое подозрение на сердечный амилоидоз, несмотря на отрицательную или двусмысленную визуализацию Тс-РУР; 3) скинтиграфия сердца недоступна [25].

Отложения амилоида подтверждаются с помощью окраски красителем Конго красный или тиофлавином Т. При световой микроскопии амилоидные отложения окрашиваются в красный или лососево-розовый цвет. Окраска тиофлавином Т даёт светло-зелёное свечение амилоида. Подтверждающим тестом является появление характерного двойного лучепреломления в поляризованном свете, когда отложения амилоида выглядят яблочно-зелёными [2, 3, 58].

Хотя золотым стандартом для определения типа амилоида остаётся масс-спектрометрия, для типирования амилоида обычно используются иммуногистохимия или иммуноэлектронная микроскопия [59].

Биомаркеры поражения сердца

Мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-терминальный фрагмент proBNP (NT-proBNP) и тропонин Т (TnT) являются наиболее часто используемыми биомаркерами поражения сердца. Их нормальный уровень исключает наличие АКМП [60].

У пациентов с AL-амилоидозом высокий уровень BNP и NT-proBNP наблюдается при поражении сердца и вследствие прямой токсичности лёгких цепей иммуноглобулина. Поскольку повышение NT-proBNP предсказывает развитие СН при AL-амилоидозе, рекомендуется рутинное тестирование NT-proBNP во время наблюдения за пациентами с моноклональной гаммапатией и аномальным соотношением лямбда/каппа.

Необъяснимые или непропорционально высокие уровни циркулирующих натрийуретических пептидов также могут подтверждать клиническое и инструментальное подозрение на поражение сердца при ATTR-амилоидозе.

Натрийуретические пептиды также отражают тяжесть амилоидного поражения сердца, и пациенты с повышенным уровнем BNP и NT-proBNP на момент постановки диагноза имеют более высокий риск смерти.

Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т в плазме крови (hsTnT) наблюдается у подавляющего большинства пациентов с AL-амилоидозом, в том числе у тех, у кого нет явного поражения сердца, и представляет собой тревожный сигнал для этого заболевания. Более того,

hs-TnT ассоциирован с клиническими показателями тяжести СН, выраженностью систолической дисфункции ЛЖ и степенью увеличения толщины стенки у пациентов с AL-КМП.

У пациентов с ATTR-КМП тропонин повышен, но в меньшей степени, чем при AL-КМП, несмотря на более выраженное увеличение толщины стенки.

Важно иметь в виду, что уровни натрийуретического пептида и TnT должны интерпретироваться с учётом функции почек и/или фибрилляции предсердий, которые обычно встречаются у этих пациентов и влияют на циркулирующие уровни этих биомаркеров [60].

Кроме того, сердечные биомаркеры включены в прогностические показатели амилоидоза и полезны для мониторинга прогрессирования заболевания и эффективности терапии [26].

При подтверждении ATTR-КМП необходимо проводить генетическое консультирование для выявления мутаций *TTR* и определения ATTRv типа. Следует иметь в виду, что ATTRv-КМП может быть диагностирована у пожилых пациентов, и средний возраст постановки диагноза у пациентов с мутацией V122I-TTR составляет 74 года [22]. Таким образом, генетическое тестирование необходимо проводить даже у пожилых пациентов [23].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение АКМП включает: 1) предотвращение или замедление отложения амилоида с помощью специфической терапии; 2) лечение и предотвращение осложнений.

Специфическая терапия зависит от типа амилоидоза.

При ATTR-КМП применяется тафамидис, который связывается с тетрамерной формой транстиретина, предотвращает его диссоциацию на мономеры и замедляет амилоидогенез [5, 23].

В Российской Федерации применение тафамидиса зарегистрировано только для лечения ATTR-амилоидоза с периферической полинейропатией [57].

При AL-амилоидозе основной стратегией является элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток, что приводит к снижению синтеза лёгких цепей иммуноглобулинов и формирования амилоидных фибрилл.

Применяются комбинированные схемы, включающие бортезомиб, мелфалан и дексаметазон. Если в дальнейшем планируется высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками, мелфалан в составе трехкомпонентной схемы заменяют на циклофосфамид [57].

Симптоматическая терапия включает лечение СН, нарушений ритма и проводимости, аортального стеноза.

Диуретики являются краеугольным камнем лечения для контроля симптомов застойной СН. Для усиления натрийуреза может потребоваться монотерапия или комбинированная терапия петлевыми и тиазидными диуретиками или антагонистами минералокортикоидных рецепторов [61].

При назначении диуретиков нужно иметь в виду, что интенсивный диурез может привести к ортостатической гипотензии. По этой причине ограничение потребления соли является мерой первой линии при перегрузке объёмом. Целесообразно носить компрессионные чулки, чтобы свести к минимуму артериальную гипотензию [23].

В небольшой серии наблюдений получены обнадеживающие результаты, касающиеся применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с АТТР-АКМП с СН [62].

Традиционное лечение СН с применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина плохо переносится; эти препараты должны применяться с осторожностью из-за риска развития симптоматической гипотензии.

У пациентов с АКМП развивается рефлекторная активация симпатно-адреналовой системы, компенсирующая низкий ударный объём, но бета-адреноблокаторы нарушают этот механизм и могут снижать сердечный выброс, который в значительной степени зависит от хронотропной реакции. Аналогичным образом следует избегать недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов из-за угнетения реакции сердечного ритма и усугубления артериальной гипотензии [63].

Контроль частоты сердечных сокращений при ФП может быть сложной задачей из-за плохой переносимости бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Современные данные свидетельствуют о том, что амиодарон является наилучшим переносимым средством у пациентов с АКМП [64].

Катетерная абляция играет ограниченную роль в лечении ФП в этой популяции из-за высокого риска рецидива [23].

Пациенты с АКМП подвержены высокому риску образования предсердных тромбов и тромбоэмболических осложнений независимо от документально подтверждённой ФП. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда рекомендует назначение антикоагулянтов независимо от традиционных показателей прогнозирования тромбоэмболических осложнений (например, CHA₂DS₂-VASc) [26].

Антикоагулянтная терапия оправдана, но необходимо оценить риск кровотечения, особенно у пациентов с АЛ-КМП с макроскопическим амилоидозом пищеварительного тракта и приобретённым дефицитом фактора X (из-за адсорбции фактора X амилоидными фибриллами) [23]. Некоторые авторы рекомендуют антикоагулянтную тера-

пию у пациентов с АКМП с синусовым ритмом с выраженной дилатацией предсердий и низким риском кровотечения [65]. Прямые пероральные антикоагулянты и антагонисты витамина К обладают сопоставимой эффективностью и частотой кровотечений при АКМП [66].

Рекомендации по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной смерти основаны только на отчётах о случаях и наблюдательных исследованиях [23]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) рекомендована только для вторичной профилактики [26]. Польза от имплантации ИКД для первичной профилактики у пациентов с амилоидозом сердца не установлена. Применение ИКД следует рассмотреть у пациентов с АЛ- или АТТР-АКМП и гемодинамически непереносимой желудочковой тахикардией после тщательного обсуждения конкурирующих рисков неаритмической смерти и смерти, не связанной с сердцем [67].

Нарушения проводимости включают дисфункцию синусового узла, атриовентрикулярную блокаду и внутрижелудочковую блокаду. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца/Общества сердечного ритма 2018 г., постоянная электрокардиостимуляция показана при увеличенном межжелудочковом интервале Н-V [68].

Пациенты с АКМП и аортальным стенозом имеют более высокий уровень смертности. Методом хирургической коррекции порока может быть транскатетерная имплантация аортального клапана, которую следует применять у тщательно отобранных пациентов [69].

У больных с ортостатической гипотензией все препараты, которые могут влиять на симпатическую нервную систему, такие как альфа-адреноблокаторы, должны быть отменены. Для улучшения венозного оттока к сердцу следует использовать компрессионные чулки. Фармакологический подход заключается в применении мидодрина, агониста альфа-1 адренорецепторов, который повышает сосудистый тонус. Кроме того, доксидопа, аминокислота, метаболизирующаяся в норадреналин, может быть использована в качестве дополнения к мидодрину [70].

Возможно применение синтетических минералокортикоидов, таких как флудрокортизон, для увеличения задержки натрия и воды в почках [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКМП в большинстве случаев связана с АЛ- и АТТР-амилоидозом. Настороженность в отношении возможности амилоидоза сердца у пациентов с необъяснимым утолщением стенок, сердечной недостаточностью, рестриктивной гемо-

динамикой, экстракардиальными проявлениями амилоидоза позволяет своевременно провести обследование для подтверждения диагноза. Применение современных методов исследования, таких как ультразвуковое исследование сердца с оценкой морфологии, диастолической функции и продольной деформации, МРТ, сцинтиграфия сердца, исследование моноклонального белка, необходимо для подтверждения АКМП и определения типа амилоидоза, от которого зависит специфическая терапия, направленная на замедление отложения амилоида в сердце.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spanggaard MB, Hansen CT, Maiborg M, Rojek AM, Vestergaard S, Beck HC, et al. Amyloidosis is a disease with many faces. *Ugeskr Laeger*. 2023; 185(1): V08220479.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: Recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25(4): 215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: Update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020; 27(4): 217-222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263
4. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fndrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: Update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022; 29(4): 213-219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636
5. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, et al. 2023 ACC Expert Consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: A report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(11): 1076-1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022
6. Halatchev IG, Zheng J, Ou J. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt-CA), previously known as senile cardiac amyloidosis: Clinical presentation, diagnosis, management and emerging therapies. *J Thorac Dis*. 2018; 10(3): 2034-2045. doi: 10.21037/jtd.2018.03.134
7. Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramaniam K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail. Rev*. 2022; 27: 1471-1484. doi: 10.1007/s10741-021-10162-1
8. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Foard D, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019; 134(25): 2271-2280. doi: 10.1182/blood.2019000834
9. Oghina S, Delbarre MA, Pouillot E, Belhadj K, Fanen P, Damy T. Les amyloses cardiaques: État des lieux en 2022 [Cardiac amyloidosis: State of art in 2022]. *Rev Med Interne*. 2022; 43(9): 537-544. (In French). doi: 10.1016/j.revmed.2022.04.036
10. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. *Neurol Sci*. 2022; 43(Suppl 2): 595-604. doi: 10.1007/s10072-020-04889-2
11. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019; 26(1): 3-9. doi: 10.1080/13506129.2018.1556156
12. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: A real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018; 2(10): 1046-1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402
13. Merlini G, Dispenzieri A, Sancherawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 38. doi: 10.1038/s41572-018-0034-3
14. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1567-1568. doi: 10.1056/NEJMc1917321
15. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(11): 1267-1274. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3070
16. Damrauer SM, Chaudhary K, Cho JH, Liang LW, Argulian E, Chan L, et al. Association of the V122I hereditary transthyretin amyloidosis genetic variant with heart failure among individuals of African or Hispanic/Latino ancestry. *JAMA*. 2019; 322(22): 2191-2202. doi: 10.1001/jama.2019.17935
17. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, Salerno S, Castelletti S, Dagradi F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020; 300: 191-195. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.051
18. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chandalavada S, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020; 41(29): 2759-2767. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa170
19. Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю., Авагян К.Л., Грозов Р.В., Пыко С.А., и др. Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. *Кардиология*. 2018; 58(2S): 12-18. [Poliakova AA, Semernin EN, Sitnikova MYu, Avagyan KL, Grozov RV, Pyko SA, et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of old and very old patients with chronic heart failure. *Kardiologija*. 2018; 58(2S): 12-18. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2390
20. Bukhari S. Cardiac amyloidosis: State-of-the-art review. *J Geriatr Cardiol*. 2023; 20(5): 361-375. doi: 10.26599/1671-5411.2023.05.006
21. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд

- терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(6): 430-457. [Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, Ustyuzhanin DV, Nikitin IG. Cardiac amyloidosis: Internist and cardiologist insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(6): 430-457. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
22. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: Where are we today? *J Intern Med*. 2015; 278(2): 126-144. doi: 10.1111/joim.12383
23. Belfeki N, Ghriss N, Monchi M, Moïni C. State of the art of cardiac amyloidosis. *Biomedicines*. 2023; 11: 1045. doi: 10.3390/biomedicines11041045
24. Wittles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(8): 709-716. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010
25. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac amyloidosis: Evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(1): e7-e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792
- 26 Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42(16): 1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072
27. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(22): 2872-2891. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003
28. McVeigh T, Tennyson C. Understanding and recognizing cardiac amyloidosis. *J Am Acad Physician Assist*. 2020; 33: 16-20. doi: 10.1097/01.JAA.0000697236.11386.3a
29. Versteyleen MO, Brons M, Teske AJ, Oerlemans MIFJ. Restrictive atrial dysfunction in cardiac amyloidosis: Differences between immunoglobulin light chain and transthyretin cardiac amyloidosis patients. *Biomedicines*. 2022; 10: 1768. doi: 10.3390/biomedicines10081768
30. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: A systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(5): 772-779. doi: 10.1002/ehf2.12308
31. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W, et al. Atrial fibrillation in transthyretin cardiac amyloidosis: Predictors, prevalence, and efficacy of rhythm control strategies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020; 6(9): 1118-1127. doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.019
32. Gościński P, Baron T, Milczarek S, Kostkiewicz M, Machaliński B. Updates for the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Adv Clin Exp Med*. 2022; 31(2): 175-185. doi: 10.17219/acem/142252
33. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(17): 2040-2050. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.092
34. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(3): 507-515. doi: 10.1002/ehf.1742
35. Eldhagen P, Berg S, Lund LH, Sörensson P, Suhr OB, Westermark P. Transthyretin amyloid deposits in lumbar spinal stenosis and assessment of signs of systemic amyloidosis. *J Intern Med*. 2021; 289(6): 895-905. doi: 10.1111/joim.13222
36. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017; 318(10): 962-963. doi: 10.1001/jama.2017.9236
37. Hoffman JE, Dempsey NG, Sanchorawala V. Systemic amyloidosis caused by monoclonal immunoglobulins: Soft tissue and vascular involvement. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34: 1099-1113. doi: 10.1016/j.hoc.2020.08.004
38. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirro JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020; 21(1): 198. doi: 10.1186/s12875-020-01252-4
39. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: Overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev*. 2022; 27(3): 785-793. doi: 10.1007/s10741-021-10080-2
40. Slivnick JA, Wallner AL, Vallakati A, Truong VT, Mazur W, Elamin MB, et al. Indexed left ventricular mass to QRS voltage ratio is associated with heart failure hospitalizations in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37(3): 1043-1051. doi: 10.1007/s10554-020-02059-1
41. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26(6): 2065-2123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6
42. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(4): 909-920. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.011
43. Ferkh A, Tjahjadi C, Stefani L, Geenty P, Byth K, De Silva K, et al. Cardiac “hypertrophy” phenotyping: Differentiating aetiologies with increased left ventricular wall thickness on echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1183485. doi: 10.3389/fcvm.2023.1183485
44. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2019; 6(5): 1041-1051. doi: 10.1002/ehf2.12511
45. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: A practical approach. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020; 13: 1368-1383. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015

46. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(5): 823-833. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.016
47. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076-1084. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073
48. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(22): 2851-2862. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.022
49. Quarta CC, Zheng J, Hutt D, Grigore SF, Manwani R, Sachchithanatham S, et al. ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in immunoglobulin light chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; 22(11): 1304-1311. doi: 10.1093/ehjci/jeab095
50. Sidiqi MH, McPhail ED, Theis JD, Dasari S, Vrana JA, Drosou ME, et al. Two types of amyloidosis presenting in a single patient: A case series. *Blood Cancer J*. 2019; 9(3): 30. doi: 10.1038/s41408-019-0193-9
51. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019; 12(9): e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
52. Antukh D, Shchekochikhin D, Rosina T, Mershina E, Larina O, Pasha S, et al. Scintigraphy false-positive results for cardiac amyloidosis in a patient with Danon disease. *Clin Case Rep*. 2021; 9(8): e04652. doi: 10.1002/ccr3.4652
53. Chimenti C, Alfarano M, Maestrini V, Galea N, De Vincentis G, Verardo R, et al. False-positive bone scintigraphy denoting transthyretin amyloid in elderly hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(4): 3387-3391. doi: 10.1002/ehf2.13339
54. Witteles RM, Liedtke M. Avoiding catastrophe: understanding free light chain testing in the evaluation of ATTR amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2021; 14: e008225. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008225
55. Long TE, Indridason OS, Palsson R, Rognvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. *Blood Cancer J*. 2022; 12(9): 133. doi: 10.1038/s41408-022-00732-3
56. Mughtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(3): 472-483. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.006
57. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29(1): 13-24. [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov EI, Gendlin EG, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020; 29(1): 13-24. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
58. Schmidt M, Wiese S, Adak V, Engler J, Agarwal S, Fritz G, et al. Cryo-EM structure of a transthyretin-derived amyloid fibril from a patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 5008. doi: 10.1038/s41467-019-13038-z
59. Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143: 312-321. doi: 10.1159/000508022
60. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: Red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(17): 1806-1815. doi: 10.1177/2047487319877708
61. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, Jaber WA, Spertus JA. Spironolactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis: Results from TOPCAT. *JACC Heart Fail*. 2021; 9(11): 795-802. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.007
62. Zampieri M, Argirt A, Allinovi M, Perfetto F, Cappelli F. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. *Intern Emerg Med*. 2022; 17(4): 1243-1245. doi: 10.1007/s11739-022-02944-8
63. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: Current and emerging management strategies: State-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(4): 488-505. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.006
64. King P, Kates AM. Management of cardiac symptoms in amyloidosis. *Am J Med*. 2022; 135(Suppl 1): S9-S12. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.02.005
65. Di Lisi D, Di Caccamo L, Damerino G, Portelli MC, Comparato F, Di Stefano V, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in cardiac amyloidosis: Lights and shadows. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 48(8): 101188. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101188
66. Bukhari S, Khan SZ, Bashir Z. Atrial fibrillation, thromboembolic risk, and anticoagulation in cardiac amyloidosis: A review. *J Card Fail*. 2023; 29: 76-86. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.08.008
67. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40): 3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
68. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019; 140(8): e382-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000000628

69. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(2): 128-139. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.006

70. Palma J-A, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis:

Epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res.* 2019; 29: 33-44. doi: 10.1007/s10286-019-00623-x

71. Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR, Shibao CA. Fludrocortisone is associated with a higher risk of all-cause hospitalizations compared with midodrine in patients with orthostatic hypotension. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e006848. doi: 10.1161/JAHA.117.006848

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторе

Енисеева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Для переписки

Енисеева Елена Сергеевна, eniseeva-irk@yandex.ru

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Information about the author

Elena S. Eniseeva – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Advanced Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9069-3570

Corresponding author

Elena S. Eniseeva, eniseeva-irk@yandex.ru

Получена 08.09.2023

Принята 30.11.2023

Опубликована 28.12.2023

Received 08.09.2023

Accepted 30.11.2023

Published 28.12.2023