

Демьяненко А.В.¹, Варавин Н.А.², Сантаков А.А.²

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, Москва, Россия

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Амилоидоз сердца считается редким заболеванием, но по мере того как повышаются диагностические возможности, растет и оценка его распространенности. Амилоидоз сердца проявляется симптомами рестриктивной кардиомиопатии, приводящей к прогрессирующей сердечной недостаточности. Однако лежащие в основе заболевания патогенетические механизмы различаются. Приводим обзор литературы об амилоидозе сердца: от классификации до молекулярных механизмов и вариантов современного лечения.

Ключевые слова: амилоидоз сердца; транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП); AL-амилоидоз; сердечная недостаточность; амилоидные фибриллы; белок дикого типа.

Для цитирования: Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А. Амилоидоз сердца, возможности диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):27–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-27-35>

Для корреспонденции: Демьяненко Алексей Владимирович — dav_73@list.ru

Alexey V. Demyanenko¹, Nikita A. Varavin², Alexander A. Santakov²

CARDIAC AMYLOIDOSIS, FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

Cardiac amyloidosis is considered a rare disease, but as diagnostic capabilities increase, so does the assessment of its prevalence. Cardiac amyloidosis manifests itself with symptoms of restrictive cardiomyopathy, leading to progressive heart failure. However, the underlying pathogenetic mechanisms of the disease differ. This literature review provides an overview of cardiac amyloidosis, from classification to molecular mechanisms and modern treatment options.

Key words: cardiac amyloidosis; transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CMP); AL amyloidosis; heart failure; amyloid fibrils; wild-type protein.

For citation: Demyanenko A.V., Varavin N.A., Santakov A.A. Cardiac amyloidosis, features of diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):27–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-27-35>

For correspondence: Alexey V. Demyanenko — dav_73@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.09.2023

Accepted 26.09.2023

Амилоидоз сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию, возникающую в результате внеклеточного отложения специфического белково-полисахаридного комплекса — амилоида. Это потенциально жизнеугрожающее состояние, которое обусловлено органическим поражением миокарда, приводящим к нарушению его сократимости и развитию сердечной недостаточности [1–4].

Выделяют несколько типов амилоидоза сердца в зависимости от типа белка-предшественника амилоида [3]. Однако 95% амилоидных кардиомиопатий связаны всего с двумя белками: белком, образованным из легких цепей иммуноглобулинов, и белком транстиретином (рис. 1). Определение белка-предшественника является краеугольным камнем ведения пациента с амилоидной кардиомиопатией [5].

AL-амилоидоз инициируется моноклональными плазматическими клетками, чрезмерно продуцирующими фрагменты легкой цепи иммуноглобулина, которые неправильно складываются и образуют амилоидные фибриллы. В случае несвоевременной инициации химиотерапии заболевание имеет крайне неблагоприятный прогноз [3, 6].

AL-амилоидоз встречается преимущественно у мужчин с возрастным пиком 60–69 лет. Амилоидоз сердца может быть выявлен у 70% пациентов с легкопочечным амилоидозом. Уровень смертности составляет 50% ежегодно после первой сердечной декомпенсации. У пациентов с AL-амилоидозом обычно присутствуют сердечная недостаточность (СН) и мультиорганные поражения, такие как гепатомегалия, периферическая и автономная нейропатия, нефротический синдром, макроглоссия и периорбитальная пурпура [7].

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-КМП) разделяют на наследственный/вариантный (hATTR) и дикий/сенильный тип (ATTRwt) [4, 8, 9]. Вопреки устоявшемуся мнению, ATTR-амилоидоз и особенно его дикий тип не является редким заболеванием и, по мнению экспертов, 17% всех случаев сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса связаны именно с ATTR-КМП [5, 11].

К редким типам амилоидоза сердца относится AA-амилоидоз — реактивный системный амилоидоз, обусловленный гиперсекрецией печенью белка острой фазы α-глобулина в ответ на любое хроническое воспаление. Кроме того, существуют и другие наследуемые формы

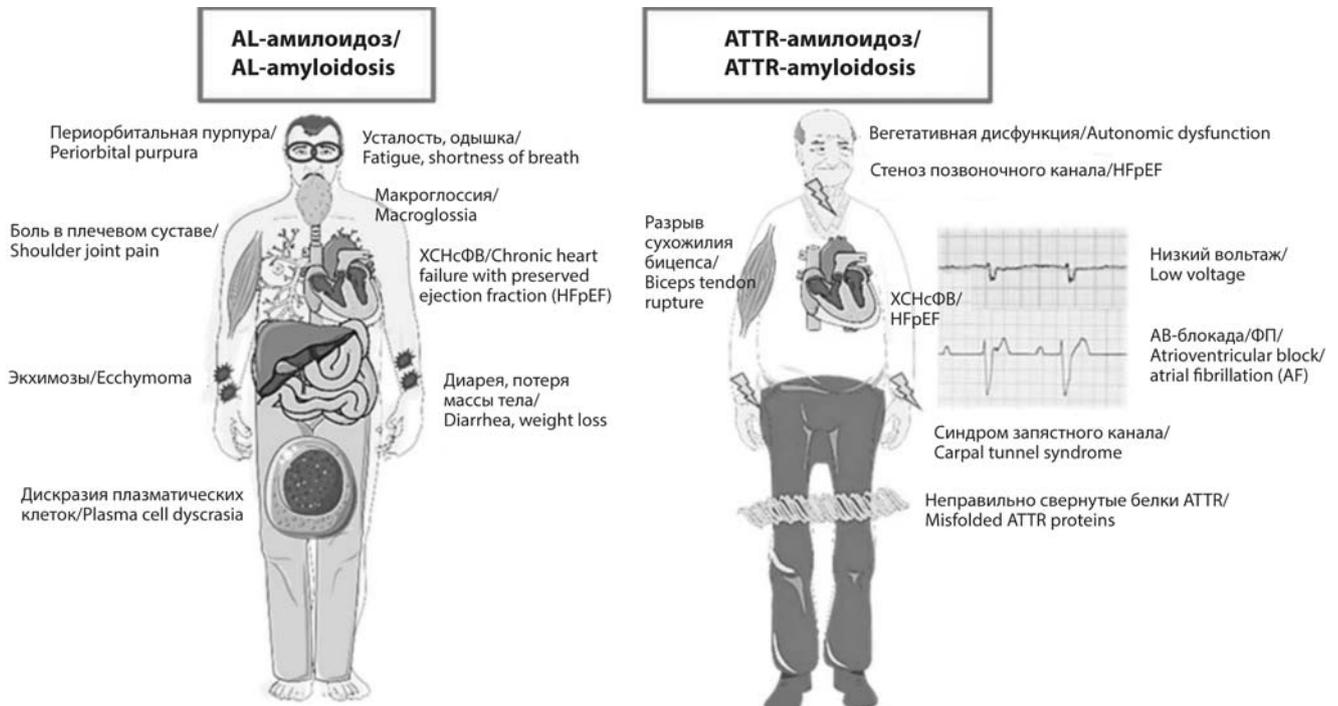


Рис. 1. Клиническая картина AL- и ATTR-амилоидоза (адаптировано из C. Wang и соавт., 2023 [7])

Fig. 1. Clinical picture of AL and ATTR amyloidosis (adapted from C. Wang et al., 2023 [7]).

Течение и прогноз наследственного и дикого типа транстретинового амилоидоза (адаптировано из F.L. Ruberg и соавт., 2019 [10])

Course and prognosis of hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis (adapted from F.L. Ruberg et al., 2019 [10])

Показатель/Indicator	Наследственный тип (hATTR)/Inherited type (hATTR)	Дикий тип (wt-ATTR)/Wild type (wt-ATTR)
Возраст начала заболевания/ Age of onset	Вариабельный (от 30 до 80 лет) в зависимости от мутации/Variable (from 30 to 80 years) depending on mutation	В среднем 75 лет, обычно > 60 лет/On average — 75 years, usually > 60 years
Генотип TTR/TTR genotype	Аномальная однонуклеотидная мутация/ Abnormal single nucleotide mutation	Нормальный/Normal
Наследуемость/Inheritance	Аутосомно-доминантный (50% шанс перехода к потомству)/Autosomal dominant (50% chance of passing to offspring)	Неизвестно, передается ли он по наследству/ Unknown whether it is inheritable
Преобладающие страны происхождения/ Predominant countries of origin	Val122Ile: США, Великобритания, Западная Африка/Val122Ile: USA, UK, West Africa; Thr60Ala (апластическая мутация): США, Великобритания (преимущественно северная часть Ирландской Республики)/Thr60Ala (aplastic mutation): USA, UK (mainly northern part of the Republic of Ireland); Val30Met: Швеция, Португалия, Япония/ Val30Met: Sweden, Portugal, Japan; Leu111Met: Дания/Leu111Met: Denmark; Ile68Leu: Италия/Ile68Leu: Italy	Нет известных географических различий/ No known geographical differences
Распространение/Distribution	Val122Ile генотип: 3,4% афроамериканцев/ Val122Ile genotype: 3.4% of African Americans; Thr60Ala генотип: ~1% ирландского происхождения/ Thr60Ala genotype: ~1% of Irish descent	До 25% с отложением wtATTR при вскрытии 13% у госпитализированных СнсФВ с толщиной стенки > 12 мм, 6–16% пациентов, перенесших замену аортального клапана, возможно, 1–3% > возрасте 75 лет/Up to 25% with wtATTR deposition on autopsy 13% in hospitalized patients with thickened LV walls > 12 mm, 6–16% of patients who have undergone aortic valve replacement, possibly 1–3% > age 75 years
Медиана выживаемости после постановки диагноза без лечения/ Survival median after diagnosis without treatment	~2,5 года (Val122Ile)/~2.5 years	~3,5 года/~3.5 years

системного амилоидоза (помимо транстретинового), при которых амилоид является производным от аполипопротеина А-1, лизоцима или α -цепей фибриногена А. Эти редкие формы относительно легко определяются при изучении семейного анамнеза. Наконец, описаны изолированный амилоидоз предсердий, или ААНФ-амилоидоз, при котором амилоид развивается из предсердного натрийуретического фактора, и так называемый финский амилоидоз, связанный с мутациями в системе белка желсолина [2, 11–14].

Патофизиология

Транстретин (ранее известный как преальбумин) представляет собой белок, который вырабатывается печенью и участвует в транспортировке гормонов щитовидной железы, особенно тироксина и ретинолсвязывающего белка. TTR-амилоидоз (ATTR) возникает в результате накопления TTR-амилоида во внеклеточном пространстве различных органов и систем, особенно сердца и нервной системы [15, 16].

Ген транстретина (TTR) расположен на хромосоме 18 и содержит четыре экзона и пять интронов. Существует более 120 мутаций в гене TTR, большинство из которых кодируют патогенные варианты TTR с повышенным амилоидогенным потенциалом, однако лишь несколько из этих вариантов ответственны за большинство случаев наследственной ATTR во всем мире, в частности Val30Met, Thr60Ala, Ser77Tyr и Val122Ile [17].

Мутация Val30Met является самой частой причиной амилоидной полинейропатии, но при позднем начале может манифестировать кардиомиопатией. Самая частая мутация при ATTR-амилоидозе в мире Val122Ile, при которой преобладает кардиологическая симптоматика, встречается у 3–4% афроамериканцев с разными клиническими проявлениями, у 10% афроамериканцев в возрасте старше 60 лет развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1].

Медиана выживаемости после постановки диагноза у пациентов, не получающих терапию, невелика: 2,5 года для ATTR_v, вызванного мутацией TTR Val122Ile (или pV142I), и 3,6 года для ATTR_{wt} [18], а для AL-амилоидоза — еще меньше (менее 1 года [1]).

Амилоидогенные варианты различных белков-предшественников термодинамически менее стабильны, что приводит к диссоциации тетрамеров на слабоструктурированные субъединицы, которые могут затем собираться в амилоидные фибриллы путем спонтанной полимеризации без затраты энергии (рис. 2) [19–22].

Россия не является эндемичной зоной для наследственной формы ATTR-амилоидоза, поэтому с большей вероятностью врачам предстоит встретиться именно с диким типом. Отложению транстретинового амилоида при наследственном типе наиболее тропны ткани сердца и периферическая нервная система, тогда как при диком типе основным органом-мишенью является миокард, поражение которого и определяет прогноз заболевания [5].

Клиническая картина

Амилоидная болезнь сердца — это рестриктивная кардиомиопатия, проявляющаяся нарушением диастолической функции, усталостью, одышкой, ортопноэ, непереносимостью физической нагрузки, пароксизмальной ночной одышкой и периферическими отеками, которые являются симптомами сердечного амилоидоза, а также могут наблюдаться при сердечной недостаточности, вызванной другими, более распространенными причинами, такими как ишемическая кардиомиопатия и стеноз устья аорты [23]. Достаточно часто отмечаются головокружения, приступы учащенного сердцебиения, синкопальные состояния, артериальная гипотония, в том числе ортостатическая — эти симптомы связаны как с потерей сосудами способности поддерживать нормальное артериальное давление в ортостазе, так и с периферической амилоидной нейропатией [24].

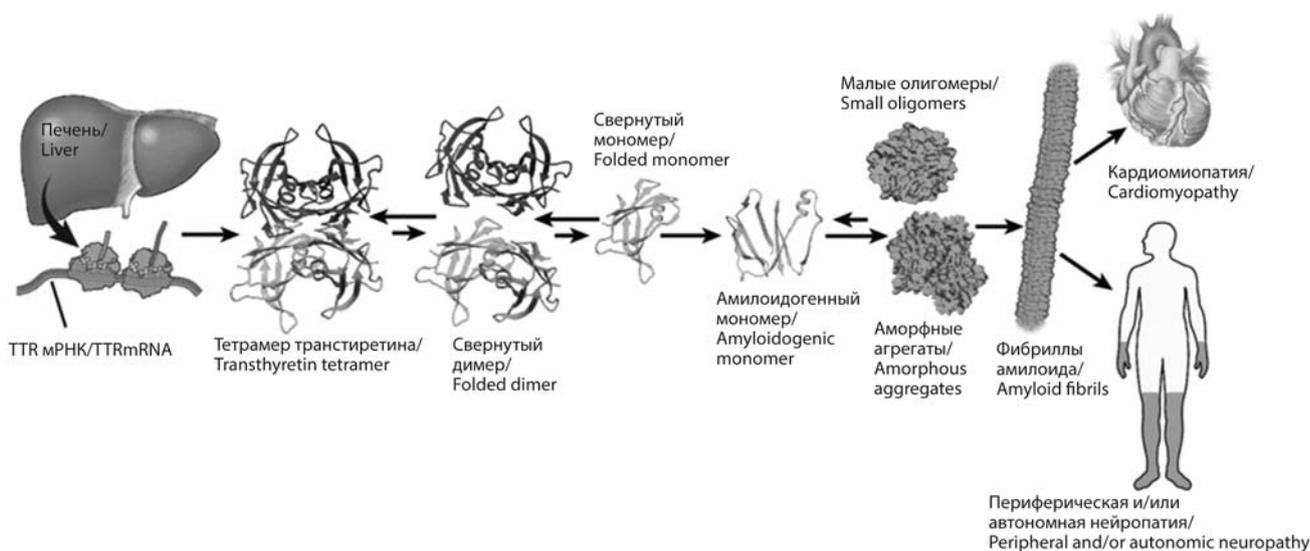
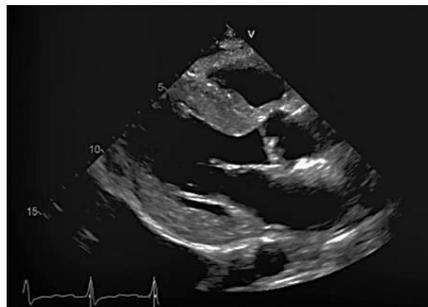


Рис. 2. Патогенез ATTR-амилоидоза (адаптировано из F.L. Ruberg и соавт., 2019 [10])
Fig. 2. Pathogenesis of ATTR amyloidosis (adapted from F.L. Ruberg et al., 2019 [10])



Увеличенная толщина стенки ЛЖ без расширения ЛЖ
на эхокардиограмме/Increased thickness of the left ventricle wall without left ventricular
enlargement on the echocardiogram

+ ≥ 1 из следующих красных флагов/+ ≥ 1 of the following red flags

Категория/Categories	Красные флаги/Red flags
Демография/Demographics	Пожилые мужчины в возрасте старше 60 лет/Elderly men over 60 years old
Семейный анамнез/Family history	Прогрессирующая невропатия СН в раннем возрасте/Progressive neuropathy at an early age
Анамнез болезни/Medical history	СНсФВ при отсутствии артериальной гипертензии/CHF without arterial hypertension Двусторонний синдром запястного канала/Bilateral carpal tunnel syndrome Стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника/Lumbar spinal stenosis Впервые диагностированная ГКМП в возрасте старше 60 лет/First diagnosed HCM over 60 years old Низкоградиентный стеноз аортального клапана/Low-gradient aortic valve stenosis Стенокардия, несмотря на нормальную коронарограмму/Angina despite normal coronary angiogram Повторные эпизоды эмболического инсульта/Recurrent episodes of embolic stroke Имплантация кардиостимулятора при прогрессирующей АВ-блокаде или симптоматические брадикардии/Implantation of a pacemaker for progressive AV block or symptomatic bradycardia
Клиническое исследование/ Clinical examination	Признаки правожелудочковой СН/Signs of right ventricular heart failure Трудноизлечимый плевральный выпот/Incurable pleural effusion Признаки периферической невропатии/Signs of peripheral neuropathy Ортостатическая гипотензия/Orthostatic hypotension
Лабораторно-инструментальные исследования/Laboratory and instrumental studies	Низкий вольтаж QRS или псевдоинфарктная картина на ЭКГ/Low voltage QRS or pseudo-infarction pattern on ECG Любые блокады проводящей системы сердца на ЭКГ/Any conduction system heart blocks on ECG Фибрилляция предсердий на ЭКГ/Atrial fibrillation on ECG Гипертрофия правого желудочка на ЭхоКГ/Right ventricular hypertrophy on Echo Расширение предсердий при нормальном размере камеры желудочка на ЭхоКГ/Atrial enlargement with normal ventricular size on Echo Утолщение межпредсердной перегородки или сердечного клапана на ЭхоКГ/Thickening of interatrial septum or heart valve on Echo Перикардальный выпот на ЭхоКГ/Pericardial effusion on Echo Паттерн рестриктивной кардиомиопатии на ЭхоКГ/Restrictive cardiomyopathy pattern on Echo Apical sparing pattern на ЭхоКГ (снижение деформации базальных отделов при сохранности апикальных)/Apical sparing pattern on Echo (reduced deformation of basal segments with preserved apical segments) МРТ с гадолинием (субэндокардиальное/трансмуральное накопление контраста при позднем усилении гадолинием или увеличение внеклеточного объема на магнитно-резонансной томографии)/MRI with gadolinium (subendocardial/transmural contrast enhancement with late gadolinium enhancement or increased extracellular volume on magnetic resonance imaging)
Предупреждающие знаки/Warning signs	Непереносимость стандартных препаратов для лечения СН: иАПФ, БРА, бета-блокаторы, БКК/Intolerance to standard heart failure medications: ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, ARNI Симптоматическая гипотензия или разрешение артериальной гипертензии у пациентов, ранее страдавших артериальной гипертензией/Symptomatic hypotension or resolution of arterial hypertension in patients previously suffering from hypertension

Рис. 3. Красные флаги амилоидоза (адаптировано из Н. Yamamoto и соавт., 2019 [26])

Fig. 3. Red flags of amyloidosis (adapted from H. Yamamoto et al., 2019 [26])

Учитывая неспецифическую клиническую картину, с целью ранней диагностики заболевания принято выделять «красные флаги» амилоидоза [25]. Главным и наиболее распространенным признаком амилоидоза сердца является необъяснимое утолщение стенки недилатированного левого желудочка (ЛЖ) (более 12 мм), клинически проявляющееся СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Однако для того чтобы заподозрить амилоидоз сердца, на данный момент принято, что данное проявление должно сопровождаться как минимум еще одним «красным флагом», касающимся сердечных или внесердечных проявлений заболевания (рис. 3) [26].

Первым этапом диагностического процесса является, безусловно, клиническое подозрение. На следующем этапе необходимо отличить транстиретиновый амилоидоз от AL-амилоидоза на основании наличия моноклональной секреции с помощью оценки соотношения легких цепей и иммунофиксации сыворотки крови и мочи [5].

Лабораторные исследования

В настоящее время важным предиктором неблагоприятного прогноза считают высокие уровни в крови маркеров повреждения кардиомиоцита — тропонинов Т и I, N-концевого пробелка мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP) — в момент установления диагноза амилоидоз сердца [24]. Повышенный уровень тропонинов в сыворотке крови связывают с гибелью атрофированных кардиомиоцитов, вызванной агрессивным накоплением амилоида в межклеточном пространстве, а также обструкцией интрамуральных артерий, а повышение уровня NT-proBNP обусловлено как повышением конечного внутрижелудочкового давления, так и некрозом клеток [27]. Модель клиники Мэйо подтвердила использование NT-proBNP и тропонина Т при ATTRwt-амилоидозе (пороговые значения > 3000 нг/л и > 0,05 нг/мл соответственно). Предполагаемая медиана общей выживаемости, когда оба показателя превышают пороговые значения, составляет 20 мес. [21].

Инструментальные исследования

Электрокардиография

Надежных ЭКГ-, ЭхоКГ- и МР-критериев дифференциальной диагностики между AL- и ATTR-типами не существует. Основными способами верификации амилоидоза сердца остаются гистологический анализ эндомикардиального биоптата и типирование амилоидных фибрилл при помощи световой иммуногистохимии, иммуноэлектронной микроскопии или масс-спектрометрии. При этом каждый из этих методов имеет ряд особенностей, связанных с возможностью выявления конкретных типов белков-предшественников, а также (в случае с масс-спектрометрией) — с очень высокой стоимостью [3, 28–32].

Единственным неинвазивным способом дифференциальной диагностики амилоидоза ATTR-типа остается скинтиграфия миокарда с мечеными фосфатными (остеотропными) комплексами, среди которых ^{99m}Tc-пирофосфат (PYP) — наиболее широко используется в России и Америке, а производные дифосфонатов — ^{99m}Tc-MDP, ^{99m}Tc-HDP и ^{99m}Tc-DPD — применяют в основном в странах Европы [3, 33].

Транстиретин способен накапливать определенную радиометку (пирофосфат), что позволяет с большой долей уверенности установить транстиретиновую природу кардиомиопатии [5]. Новые рекомендации предписывают проводить радиоизотопное исследование в два этапа: на первом — устанавливается факт диффузного поглощения пирофосфата миокардом, на втором — определяется степень накопления препарата миокардом относительно накопления его в ребрах [18].

За визуализацией должна следовать оценка отношения интенсивности счета миокард/кости по отношению к контралатеральной стороне (heart-contralateral ratio, H/CL) и визуальная градация. Результаты усвоения транстиретина сердцем классифицируются как:

- 0-я степень (отсутствие усвоения);
- 1-я степень (умеренное усвоение, меньше, чем поглощение ребрами);

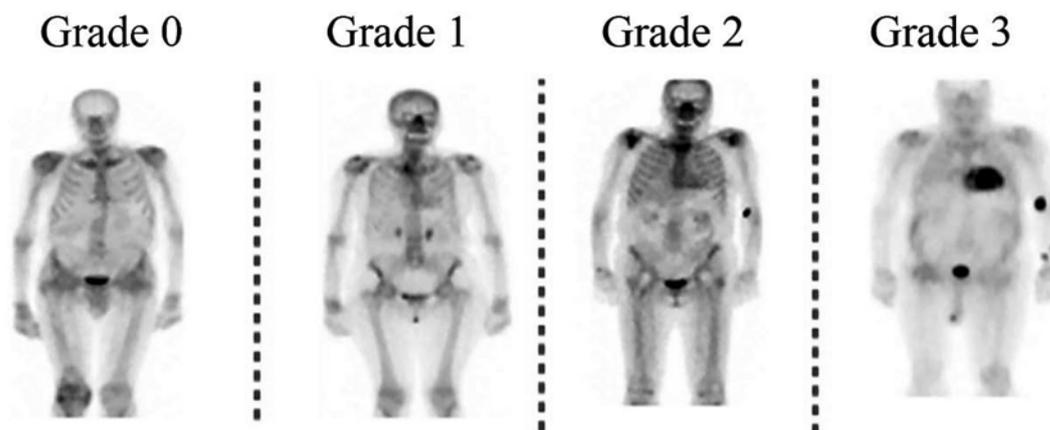


Рис. 4. Результаты усвоения транстиретина сердцем (адаптировано из N. Tahara и соавт., 2022 [36])

Fig. 4. Transthyretin uptake results in the heart (adapted from N. Tahara et al., 2022 [36])

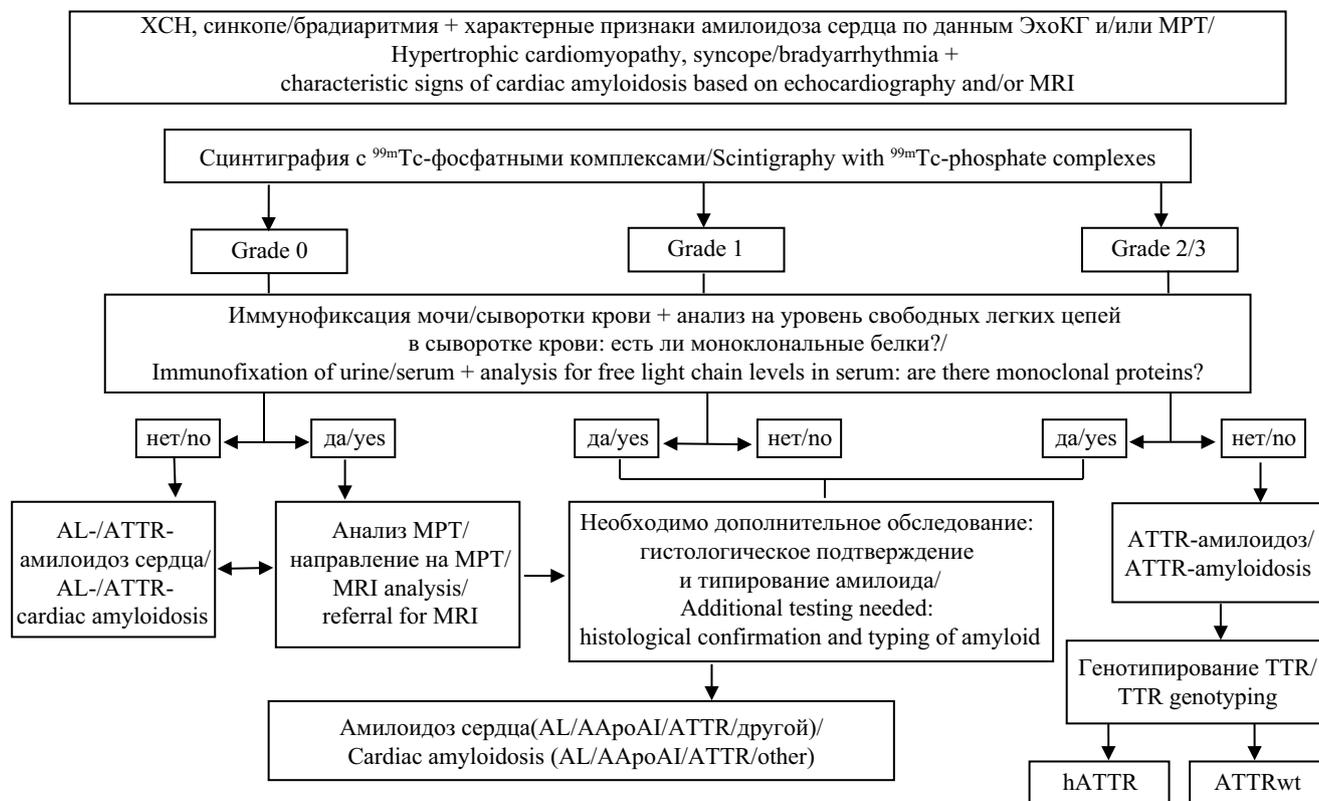


Рис. 5. Консенсусный алгоритм неинвазивной диагностики амилоидоза сердца (А.А. Аншелес и соавт., 2022 [3])

Fig. 5. Consensus algorithm for non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis (A.A. Ansheles et al., 2022 [3]).

- 2-я степень (умеренное усвоение, равное поглощению ребрами);
- 3-я степень (высокое поглощение, больше, чем поглощение ребрами) [34, 35].

2-я и 3-я степени считаются положительными для ATTR-амилоидоза. Соотношение H/CL > 1,5 на 1-часовых изображениях или > 1,3 на 3-часовых изображениях при сцинтиграфии с ^{99m}Tc-РУР с высокой диагностической точностью позволяет отличить ATTR- от AL-амилоидоза (рис. 4) [36, 37].

Степень накопления 1 требует или последующего повторного радиоизотопного исследования, или проведения эндокардиальной биопсии. Степень накопления 2–3, выявленная в результате грамотно проведенной сцинтиграфии в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, позволяет с уверенностью поставить диагноз ATTR-КМП без проведения гистологического исследования [34].

Локализация радиофармпрепарата в сердце при сцинтиграфии может наблюдаться примерно у 30% пациентов с AL-амилоидозом. Поэтому сцинтиграфия обязательно должна дополняться тестами для исключения ложноположительного результата из-за клональной дискразии, характерной для AL-амилоидоза [38].

Генетическое тестирование

После подтверждения сердечного ATTR-амилоидоза важным этапом диагностики является проведение генетического тестирования и консультирования для оценки на-

личия мутаций TTR, чтобы дифференцировать ATTRwt и ATTRv и выявить семейные случаи заболевания [38].

Алгоритм комплексной диагностики

Предлагаемые в международных исследованиях и рекомендациях алгоритмы, адаптированные под отечественную клиническую практику с учетом российских особенностей логистики пациента и доступности диагностических опций, представлены в практических рекомендациях отечественных авторов [39, 40].

Диагностику амилоидной кардиомиопатии принято разделять на 3 больших этапа: I — диагностический скрининг пациентов с нетипичным протеканием кардиальной патологии; II — диагностика и подтверждение амилоидогенной природы КМП; III — определение типа амилоидного белка. Преимуществом и трендом современных технологий диагностики амилоидоза сердца является сдвиг в сторону неинвазивных методик (рис. 5) [39].

Лечение

От того, имеется у пациента AL- или ATTR-амилоидоз, принципиально зависит тактика его ведения: «гематологическая» (химиотерапия) или «кардиологическая».

До недавнего времени единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, секретирующей нормальный транстиретин, поскольку у 98% всего сывороточного транстиретина синтези-

руется печени — это позволяет прервать продукцию мутантного транстиретина [37]. Трансплантация печени — стандартный метод лечения ATTRv-амилоидоза, поскольку замена основного источника мутантного TTR существенно снижает его выработку, однако выживаемость после трансплантации печени зависит от генотипа и других факторов [8]. Например, в зависимости от мутации транстиретина 10-летняя выживаемость колеблется от 23 до 95% [40]. Трансплантация печени не предотвращает прогрессирование кардиологических расстройств, так как амилоидные отложения могут увеличиваться за счет транстиретина дикого типа (некоторым пациентам с не-Val30Met-мутацией и кардиомиопатией может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и сердца) [10].

Лечение ATTR-амилоидоза, как и большинства орфанных заболеваний, складывается из двух направлений — поддерживающей и специфической терапии. Поддерживающее лечение призвано предотвратить дальнейшее прогрессирование и минимизировать проявления сердечно-сосудистых осложнений. ХСН у больных амилоидозом имеет свои особенности, как правило, у пациентов отмечается системная гипотензия и автономная дисфункция, поэтому стандартная терапия ХСН в этих случаях малоприменима и обычно приходится использовать малые дозы препаратов. Пациентам с ХСН и амилоидозом назначают бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартанов, петлевые диуретики. Обязательно назначение антагонистов альдостерона, но важно помнить, что верапамил имеет свойство связываться с амилоидными фибриллами, поэтому при амилоидозе сердца противопоказан. Дигоксин также имеет такое свойство, поэтому при необходимости его назначения следует регулярно проводить мониторинг концентрации препарата [40].

В последние годы был достигнут огромный успех в лечении ATTR-амилоидоза [41]. Основными направлениями терапии являются следующие.

1. Подавление синтеза транстиретина (трансплантация печени; «выключатели» гена транстиретина).
2. Стабилизация транстиретина (тафамидис, дифлунизал, зеленый чай, TTR-стабилизатор AG10).
3. Расщепление амилоидных фибрилл (доксициклин/тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA), моноклональные антитела) [12, 42, 43].

Тафамидис стабилизирует четвертичную структуру транстиретина и предупреждает его диссоциацию на мономеры, обладающие высокой амилоидогенностью. Соответственно, целью терапии этим препаратом у больных ATTR-амилоидозом является профилактика прогрессирования амилоидной кардиомиопатии, а не обратное развитие амилоидоза сердца [44]. В 2017 г. были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования по применению двух доз тафамидиса (20 и 80 мг) у больных ATTR-КМП, анализ результатов показал, что через 18 мес. от начала терапии тафамидисом отмечалось снижение смертности больных с ATTR-КМП на 30% и снижение частоты госпитализаций на 32%. Примечательно, что эффективность тафамидиса не зави-

села от типа — наследственного или дикого — амилоидной кардиомиопатии [43, 44].

Дифлунизал — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) со способностью стабилизировать транстиретин. Показано снижение прогрессирования нейропатии в течение двух лет на фоне лечения дифлунизалом по сравнению с плацебо, а также улучшение качества жизни. Побочные эффекты дифлунизала такие же, как и у других НПВП [45].

Препараты, снижающие уровень транстиретинового белка (ингибиторы синтеза), инотерсен и патисиран недавно получили разрешение на продажу для лечения невропатии. Снижение уровня TTR с мутациями и дикого типа задерживает или останавливает прогрессирование существующих неврологических проявлений, а снижение TTR дикого типа может предотвратить развитие новых проявлений. Как инотерсен, так и патисиран продемонстрировали эффективность у пациентов с ранними и поздними стадиями неврологического заболевания; однако они отличаются по составу, дозировке, требованиям к премедикации и мониторингу безопасности [45, 46].

В то время как многие другие методы лечения ATTR-амилоидоза направлены на вмешательство в образование и отложение амилоида, стратегия деградации амилоида нацелена на уже отложенные амилоидные фибриллы и способствует их расщеплению и выведению. В доклинических исследованиях было показано, что доксициклин и тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) или урсодезоксихолевая кислота (UDCA) способны элиминировать отложения амилоида [47].

Первую фазу клинических исследований проходит препарат NI006, представляющий собой рекомбинантное человеческое антитело против ATTR, которое было разработано для удаления ATTR фагоцитарными иммунными клетками [48].

Заключение

Диагностика амилоидоза сердца представляет проблему для врачей-клиницистов по ряду причин. Клинический фенотип — утолщение стенки миокарда и сердечная недостаточность — может быть отнесен к другим распространенным заболеваниям, таким как гипертоническая болезнь, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия [49]. В настоящее время отсутствуют четкие параметры клинического течения заболевания [50]. Такие показатели, как задержка костных индикаторов в сердце при скинтиграфии, может выявить отложения амилоида TTR еще до заметного увеличения толщины стенки желудочка при эхокардиографии. Это позволит выявлять пациентов на бессимптомной стадии. Однако клиническая значимость таких отложений не определена, поскольку они потенциально являются следствием возрастных физиологических нарушений. Поэтому такую информацию следует оценивать в сочетании с клинической картиной и результатами кардиологического обследования. Хотя накопление амилоида является достаточно пагубным,

объем амилоидного бремени, который следует считать «связанным с заболеванием» и побуждающим к началу лечения, еще предстоит установить. Кроме того, следует учитывать локализацию амилоида, поскольку даже небольшие количества в уязвимых областях (например, в атриовентрикулярном узле) могут иметь серьезные последствия [47].

Амилоидоз сердца встречается чаще, чем диагностируется. Дифференциальная диагностика типа амилоида, вызвавшего заболевание, и назначение адекватной терапии влияют на продолжительность жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Бойцов С.А. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2014;4(6):72–82. [Myasnikov R.P., Andreyenko E.Yu., Kushunina D.V., Maksimova O.B., Beregovskaya S.A., Merzhina E.A., Sinitsyn V.E., Boytsov S.A. Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2014;4(6):72–82. (In Russian)].
- Жиров И.В., Сафиуллина А.А., Неволлина А.В., Сергиенко В.Б., Терешенко С.Н. Изолированный предсердный амилоидоз — состояние проблемы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;3:48–52. [Zhirov I.V., Safiullina A.A., Nevolina A.V., Sergienko V.B., Tereshchenko S.N. Isolated atrial amyloidosis — the state of the problem. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;3:48–52. (In Russian)].
- Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Саидова М.А., Стукалова О.В., Терешенко С.Н., Сергиенко В.Б. Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):530–537. [Ansheles A.A., Nasonova S.N., Zhirov I.V., Saidova M.A., Stukalova O.V., Tereshchenko S.N., Sergienko V.B. Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate in the diagnosis of cardiac amyloidosis: place in the diagnostic algorithm, features of the implementation and interpretation of the study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):530–537. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201461
- Kittleson M.M., M.S. Maurer, Ambardekar A.V., Bullock-Palmer R.P., Chang P.P., Eisen H.J., Nair A.P., Nativi-Nicolau J., Ruberg F.L. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7–e22. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000792
- Стрелкова И.Е. Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов. *Лечащий Врач*. 2021;12(24):90–94. [Strelkova I.E. A new era in the treatment of cardiac amyloidosis: an overview of the Congress of cardiology. *Lechaschi Vrach*. 2021;12(24):90–94. (In Russian)]. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.013
- Резник Е.В., Лазарев В.А., Борисовская С.В., Голухов Г.Н. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность в дебюте AL-амилоидоза. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(6):457–465. [Reznik E.V., Lazarev V.A., Borisovskaya S.V., Golukhov G.N. Atrial Fibrillation and Heart Failure as the Onset of AL-Amyloidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(6):457–465. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-457-465
- Wang C., Chang W., Lin Y., Tzeng B., Chao T., Hung C., Wu Y., Tsai C., Lin W., Chang K., Chang H., Yu W., Wang W., Cheng C., Wang T., Hou C.J., Chen W. 2023 Expert consensus of the taiwan society of cardiology on the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Acta Cardiol. Sin*. 2023;39(4):511–543. DOI: 10.6515/ACS.202307_39(4).20230610A
- Obi C.A., Mostertz W.C., Griffin J.M., Judge D.P. ATTR Epidemiology, genetics, and prognostic factors. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J*. 2022;18(2):17–26. DOI: 10.14797/mdcvj.1066
- Mankad A.K., Shah K.B. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Curr. Cardiol. Rep*. 2017;19(10):97. DOI: 10.1007/s11886-017-0911-5
- Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M., Kelly J.W., Maurer M.S. 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
- Аниконова Л.И., Воробьева О.А., Бакулина Н.В. ATTR-амилоидоз — системное заболевание с вовлечением почек. *Нефрология и диализ*. 2022;24(3):441–456. [Anikonova L.I., Vorobyeva O.A., Bakulina N.V. ATTR-amyloidosis — a systemic disease involving the kidneys. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(3):441–456. (In Russian)]. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-3-441-456
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Борисовская С.В., Брылев Л.В., Желнин А.В., Сексяев Н.Е. Клинический случай наследственного транстретинового амилоидоза. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(3):229–240. [Reznik E.V., Nguyen T.L., Borisovskaya S.V., Brylev L.V., Zhelmin A.V., Seksyayev N.E. A clinical case of the hereditary transthyretin amyloidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):229–240. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-229-240
- Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л., Сиренова И.О., Саликов А.В., Никитин И.Г. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2496. [Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T.L., Sirenova I.O., Salikov A.V., Nikitin I.G. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2496. (In Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2496
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. [Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. Cardiac amyloidosis: internist and cardiologist insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430–457. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Picken M.M. The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta Haematol*. 2020;143(4):322–334. DOI: 10.1159/000506696
- Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонова Н.А., Жиров И.В., Адян Т.А., Гришина Д.А., Деев Р.В. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстретинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(3):12–36. [Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponova N.A., Zhirov I.V., Adyan T.A., Grishina D.A., Deev R.V. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni (Neuromuscular Diseases)*. 2021;11(3):12–36. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2222872120211131236
- Adam R.D., Coriu D., Jercan A., Bădeliță S., Popescu B.A., Damy T., Jurcuț R. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2380–2396. DOI: 10.1002/ehf2.13443
- Martinez-Naharro A., Hawkins P.N., Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clinical Medicine*. 2018;18(2):30–35. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Marneffe N.de, Dulgheru R., Ancion A., Moonen M., Lancellotti P. Cardiac amyloidosis: a review of the literature. *Acta Cardiol*. 2022;77(8):683–692. DOI: 10.1080/00015385.2021.1992990
- Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12–25. [Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(4):12–25. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
- Griffin J.M., Rosenblum H., Maurer M.S. Pathophysiology and therapeutic approaches to cardiac amyloidosis. *Circ. Res*. 2021;14;128(10):1554–1575. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318187
- Tung-Chen Y., Arnau M. Amyloid cardiomyopathy: a hidden heart failure cause that is often misdiagnosed. *Acta Clin. Belg*. 2018;73(6):460–461. DOI: 10.1080/17843286.2018.1461179
- Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., Grogan M., Mauermann M., McPhail E.D., Kurtin P.J., Leung N., Buadi F.K., Dingli D., Kumar S.K., Gertz M.A. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J. Intern. Med*. 2021;289(3):268–292. DOI: 10.1111/joim.13169
- Vaxman I., Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304–311. DOI: 10.1159/000506617

25. Опалинская И.В., Данилова Г.В., Исаева Н.Ю., Петрова Е.С., Бу- салаева Е.И., Васильева Н.П., Сергеев А.В. Первичный амилоидоз с поражением сердца: клиническое наблюдение. *Acta medica Eurasica*. 2021;4:60–72. [Opalinskaya I.V., Danilova G.V., Isaeva N.Yu., Petrova E.S., Busalaeva E.I., Vasilyeva N.P., Sergeev A.V. Primary amyloidosis with heart disease: clinical observation. *Acta medica Eurasica*. 2021;4:60–72. (In Russian)]. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-60-72
26. Yamamoto H., Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1128–1139. DOI: 10.1002/ehf2.12518
27. Рамеева А.С., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Тао П.П., Козловская Л.В. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):15–22. [Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V., Tao P.P., Kozlovskaya L.V. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):15–22. (In Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020
28. Драганова А.С., Соболева А.В., Эртман А.Э., Галанская Т.А., Николайчук Е.И., Рыжкова Д.В., Полякова Е.А., Шляхто Е.В. Наследственный системный транстретиновый амилоидоз: клинический случай и мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6(6):136–142. [Draganova A.S., Soboleva A.V., Ertman A.E., Galanskaya T.A., Nikolaychuk E.I., Ryzhkova D.V., Polyakova E.A., Shlyakhto E.V. Hereditary systemic transthyretin amyloidosis: a clinical case and an opinion on the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):136–142. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-136-142
29. Cipriani A., Michieli L. De., Porcari A., Licchelli L., Sinigiani G., Tini G. et al. Low QRS voltages in cardiac amyloidosis: clinical correlates and prognostic value. *JACC Cardio. Oncol*. 2022;4(4):458–470. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.007
30. Koike H., Okumura T., Murohara T., Katsuno M. Multidisciplinary approaches for transthyretin amyloidosis. *Cardiol. Ther.* 2021;10(2):289–311. DOI: 10.1007/s40119-021-00222-w
31. Ахунова С.А., Барсуковская Т.А., Рафиков А.Ю., Сайфуллина Г.Б. Роль эхокардиографии в диагностике амилоидоза сердца. *Практическая медицина*. 2018;1(112):37–42. [Akhunova S.A., Barsukovskaya T.A., Rafikov A.Yu., Sayfullina G.B. The role of echocardiography in the diagnosis of amyloidosis of the heart. *Practical medicine*. 2018;1(112):37–42. (In Russian)]. URL: <http://pmarchive.ru/rol-exokardiografii-v-diagnostike-amiloidoza-serdca/>
32. Ахунова С.Ю., Кирилков И.П., Ошечкова И.Г. Эхокардиографическая диагностика рестриктивных кардиомиопатий. *Дневник казанской медицинской школы*. 2019;(23):163167. [Akhunova S.Yu., Kirilyuk I.P., Oshchepkova I.G. Echocardiographic diagnosis of restrictive cardiomyopathies. *Diary of the Kazan medical school*. 2019;(23):163167. (In Russian)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38319834>
33. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc. Med*. 2018;28(1):10–21. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.004
34. Diemann S., Nkoulou R. Amyloid PET imaging in cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-flutemetamol positron emission tomography. *Ann. Nucl. Med*. 2019;33(8):624–628. DOI: 10.1007/s12149-019-01372-7
35. Ren C., Ren J., Tian Z., Du Y., Hao Z., Zhang Z. et al. Assessment of cardiac amyloidosis with ^{99m}Tc-pyrophosphate (PYP) quantitative SPECT. *EJNMMI Phys*. 2021;8(1):3. DOI: 10.1186/s40658-020-00342-7
36. Tahara N., Lairez O., Endo J., Okada A., Ueda M., Ishii T. et al. ^{99m}Technetium-pyrophosphate scintigraphy: a practical guide for early diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):251–262. DOI: 10.1002/ehf2.13693
37. Mohan J.C., Dalal J., Chopra V.K., Narasimhan C., Kerker P., Oommen A. et al. Suspecting and diagnosing transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) in India: an Indian expert consensus. *Indian Heart J*. 2022;74(6):441–449. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.11.006
38. Stern L.K., Patel J. Cardiac amyloidosis treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J*. 2022;14;18(2):59-72. DOI: 10.14797/mdcvj.1050
39. Терещенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л. и др. Практические рекомендации по диагностике транстретинового амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584–595. [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Ansheles A.A., Barbarash O.L. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584–595. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465
40. Лысенко 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) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V., Blagova O.V., Bogdanov E.I., Gendlin G.E. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Therapy*. 2020;29(1):13–24 (In Russian)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
41. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2019;15(7):387–404. DOI: 10.1038/s41582-019-0210-4
42. Maurer M.S. Overview of current and emerging therapies for amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2022;185:S23–S34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.10.014
43. Hough A., Wearden J., Almeida K. de, Kaiser S. Review of transthyretin silencers, stabilizers, and fibril removal agents in the treatment of transthyretin cardiac amyloid. *Current Cardiology Reports*. 2020;22:106. DOI: 10.1007/s11886-020-01374-2
44. Gertz M.A., Mauermann M.L., Grogan M., Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019;9(9):e01371. DOI: 10.1002/brb3.1371
45. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Тафамидис в лечении транстретинового амилоидоза сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):44–50. [Moiseev S.V., Rameev V.V. Tafamidis in the treatment of transthyretin amyloidosis of the heart. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30(2):44–50. (In Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-2-44-50
46. Rapezzi C., Elliott P., Damy T., Nativi-Nicolau J., Berk J.L., Velazquez E.J. et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*. 2021;2:115–123. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.011
47. Porcari A., Merlo M., Rapezzi C., Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur. J. Intern. Med*. 2020;82:7–15. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.025
48. Garcia-Pavia P., Siepen F.A. dem, Donal E., Lairez O., Meer P. van der, Kristen A.V. et al. Phase 1 trial of antibody NI006 for depletion of cardiac transthyretin amyloid. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(3):239–250. DOI: 10.1056/NEJMoa2303765
49. Nativi-Nicolau J.N., Karam C., Khella S., Maurer M.S. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Failure Reviews*. 2022;27: 785–793.
50. Garcia-Pavia P., Bengel F., Brito D., Damy T., Duca F., Dorbala S. et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23, 895–905. DOI: 10.1002/ejhf.2198

Поступила 01.09.2023
Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Демьяненко Алексей Владимирович — канд. мед. наук, заместитель начальника ЦВКГ им. П.В. Мандрыка по медицинской части
Alexey V. Demyanenko — Candidate of Medical Sciences, Deputy Head in medicine of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka
Варавин Никита Алексеевич — врач-кардиолог 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>
Nikita A. Varavin — cardiologist of the 1st Department of Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>
Сантаков Александр Андреевич — слушатель ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0009-0003-7761-0894>
Alexander A. Santakov — student of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0009-0003-7761-0894>