

Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения

А.С.Рамеева¹, В.В.Рамеев^{✉1}, С.В.Моисеев^{1,2}, П.П.Тао¹, Л.В.Козловская¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

✉vrameev@mail.ru

Системный амилоидоз относится к группе редких системных заболеваний и характеризуется накоплением нерастворимых фибриллярных белков в различных органах и тканях. Амилоидные депозиты формируются из различных белков-предшественников, которые определяют тип амилоидоза, характер органного вовлечения и прогноз. Поражение сердца при системном амилоидозе в большинстве случаев является наиболее значимым фактором, определяющим клиническое течение и исход, особенно при AL- и ATTR-амилоидозе. В последнее десятилетие достигнут очевидный успех в понимании амилоидоза в целом и амилоидоза сердца в частности. В представленном обзоре внимание акцентировано на изменениях внутрисердечной гемодинамики при амилоидной кардиопатии, современных высокоинформативных методах диагностики этих изменений с использованием тканевой доплерометрии, strain- и speckle tracking-эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, определением сердечных биомаркеров. В статье рассмотрены новые методы типирования амилоида и современные схемы лечения амилоидной кардиопатии.

Ключевые слова: амилоидоз, сердечная недостаточность, инфильтративная кардиопатия, легкие цепи иммуноглобулинов, транстиретин, деформация миокарда, speckle tracking-эхокардиография, сердечные биомаркеры, полинейропатия.

Для цитирования: Рамеева А.С., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 15–22. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020

Review

Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options

A.S.Rameeva¹, V.V.Rameev^{✉1}, S.V.Moiseev^{1,2}, P.P.Tao¹, L.V.Kozlovskaya¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiye gory, d. 1

✉vrameev@mail.ru

Abstract

Systemic amyloidosis is a relatively rare multisystem disease caused by the deposition of misfolded protein in various tissues and organs. The deposits are derived from several amyloidogenic precursor proteins, and the prognosis of the disease is determined both by the organ(s) involved and the type of amyloid. Cardiac involvement is a leading cause of morbidity and mortality, especially in AL- and ATTR-amyloidosis. The last decade has seen considerable progress in understanding of cardiac amyloidosis. This review focuses on changes in intracardiac hemodynamics and their evaluation using novel diagnostic approaches (strain and speckle tracking imaging, cardiovascular magnetic resonance and cardiac biomarkers). New histological typing techniques and current treatments are discussed.

Key words: amyloidosis, heart failure, infiltrative cardiomyopathy, immunoglobulin light chains, transthyretin, myocardial deformation, speckle tracking echocardiography, cardiac biomarkers, polyneuropathy.

For citation: Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 15–22. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020

Общая характеристика системного амилоидоза и классификация

Системный амилоидоз относится к группе редких заболеваний и характеризуется прогрессирующим внеклеточным накоплением нерастворимых фибриллярных гликопротеидов, которые нарушают архитектуру пораженных тканей и являются причиной органной дисфункции. Поражение сердца при системном амилоидозе – в большинстве случаев наиболее значимый фактор, определяющий клиническое течение и прогноз заболевания, влияющий на тактику лечения. Именно поэтому эффективная диагностика кардиопатии с использованием современных методов визуализации (тканевая доплерометрия, магнитно-резонансная томография – МРТ), определением сердечных биомаркеров (натрийуретические пептиды, высокочувствительные тропонины) является необходимым условием успешного лечения системного амилоидоза.

Амилоид представляет собой нерастворимый высокоупорядоченный фибриллярный гликопротеид, который формируется из белка-предшественника и небольшого количества константных белков (сывороточный амилоид-

ный Р-белок, аполипопротеин Е, гликозаминогликаны, фибронектин, ламинин) [1]. Тип белка-предшественника лежит в основе классификации системного амилоидоза и определяет фенотип заболевания. В настоящее время известно 36 различных белков-предшественников, ответственных за развитие амилоидоза у человека [2]. Название конкретной формы амилоидоза обозначается типом белка-предшественника амилоида, при этом первой буквой является прописная А, обозначающая слово «амилоид», за ней следует обозначение фибриллярного белка амилоида – AL (L – легкие цепи иммуноглобулинов), ATTR (TTR – транстиретин), SAA (сывороточный амилоид А) и др.

Поражение сердца наиболее характерно для системных форм амилоидоза AL- и ATTR-типов. В пожилом возрасте часто развивается локальный AANF-амилоидоз, который обнаруживают более чем у 95% людей старше 80 лет [3]. Однако AANF-амилоидоз, белком-предшественником которого является измененный NT-proBNP, редко приводит к сердечной недостаточности (СН), но может стать причиной развития наджелудочковых аритмий [4].

Распространенность AL-амилоидоза до настоящего времени изучена недостаточно. Заболеваемость в развитых странах составляет 9 случаев на миллион в год [5–8]. AL-амилоидоз представляет собой вариант лимфоплазмацитарной дискразии, при которой происходит пролиферация аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге с избыточной продукцией моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулина, обладающих способностью к амилоидогенезу. AL-амилоидоз является системным быстро прогрессирующим заболеванием, развивающимся чаще у людей старше 50 лет, может быть самостоятельной нозологией, но также наблюдается у 7–10% больных множественной миеломой [9]. В клинической картине характерно сочетание СН, нефротического синдрома и ортостатической гипотензии с синкопальными состояниями, обусловленной поражением вегетативной нервной системы. Характерна значительная потеря массы тела (9–18 кг) вследствие нарушения трофики мышц из-за амилоидной полиневропатии. Похудению способствует и моторная диарея, связанная с поражением нервных сплетений кишечника, реже (4–5%) – истинного синдрома нарушенного всасывания [9]. При осмотре больных обычно выявляют значительную гепатоспленомегалию. Патогномоничными симптомами AL-типа амилоидоза являются макроглоссия, отмечаемая примерно у 20% пациентов, и периорбитальные геморрагии («глаза енота», геморрагические «очки»), возникающие при малейшем напряжении (кашель, натуживание) вследствие хрупкости стенки пораженных амилоидом сосудов.

Поражение сердца отмечается у подавляющего большинства больных, при этом наличие клинических признаков СН является неблагоприятным прогностическим фактором: средняя продолжительность жизни у таких больных при естественном течении заболевания составляет 4–6 мес. Причиной смерти у 50% пациентов считаются СН или аритмии [10].

Распространенность ATTR-амилоидоза пока остается неясной, однако данные аутопсий позволяют понять, что это заболевание встречается чаще, чем диагностируется [11]. Белком-предшественником ATTR-амилоидоза выступает транстиретин, который в норме синтезируется печенью и выполняет роль переносчика тироксина и витамина А. Нормальный транстиретин циркулирует в крови в форме тетрамера. С возрастом активность ферментных систем гепатоцита снижается, что приводит к преобладающей секреции мономерных форм транстиретина, которые отличаются высокой физико-химической нестабильностью и легко агрегируют в тканях с образованием амилоида [12]. Таким образом, развивается наследственный, или «дикий», вариант ATTR-амилоидоза, для которого характерна высокая кардиотропность. Ранее этот тип амилоидоза называли также сенильным. Мутации в гене транстиретина в большинстве случаев приводят к синтезу молекулы, неспособной образовывать тетрамеры и, следовательно, обладающей очень высокой амилоидогенностью. В этом случае развивается наследственная, или вариантная, форма ATTR-амилоидоза, клиническая картина которого отличается более тяжелым течением со значительным вовлечением периферической и вегетативной нервной системы. В настоящее время известно множество вариантов транстиретинов, чем и обусловлено разнообразие клинических форм наследственной невропатии [13].

Критерии диагностики амилоидной кардиопатии

Наиболее эффективная диагностика амилоидоза сердца предполагает проведение биопсии миокарда. Однако с учетом системности заболевания этой сложной процедуры в большинстве случаев удается избежать, если амилоид обнаружен при менее инвазивных биопсиях других органов и тканей (подкожно-жировая клетчатка, прямая киш-

ка). В этом случае, согласно обновленным в 2010 г. Международным согласительным критериям органических поражений при системном амилоидозе, вовлечение сердца диагностируется при наличии утолщения стенки миокарда МЖП+ЗСЛЖ / 2 (где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка) более 12 мм в диастолу в отсутствие других причин для гипертрофии и/или повышения уровня NT-proBNP выше 332 нг/л [14].

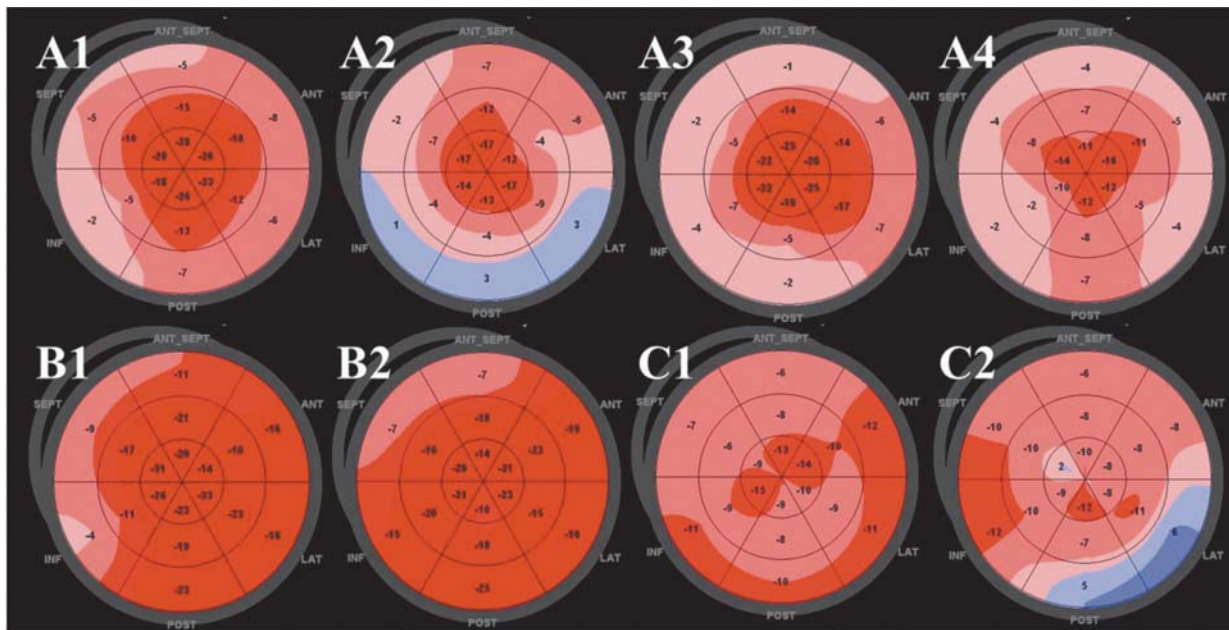
В биоптатах амилоид выявляют методом световой микроскопии. В препаратах, окрашенных конго красным, амилоид выглядит как однородный аморфный материал кирпичного цвета, изменяющий окраску на характерное яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете. Именно эта способность к двойному лучепреломлению является патогномоничной для амилоида и определяется его высокоупорядоченной β -складчатой структурой [1].

Определение варианта амилоидоза обычно проводят иммуногистохимическим методом с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и β_2 -микроглобулина). Несмотря на свою эффективность, иммуногистохимическое типирование не лишено «подводных камней» и во многих случаях может давать спорные результаты, даже если осуществляется на экспертном уровне [11]. В настоящее время наиболее точным методом определения типа амилоида считают протеомный анализ ткани биоптата методом масс-спектрометрии, хотя ее применение пока остается малодоступным [11, 15]. При выявлении транстиретинового амилоидоза дополнительно необходимо проведение анализа ДНК.

Клинические проявления амилоидной кардиопатии

Поражение сердца при амилоидозе на ранних стадиях, как правило, протекает бессимптомно, при этом в виде случайной находки при эхокардиографии (ЭхоКГ) может быть выявлено утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ). По мере прогрессирования кардиопатии развивается диастолическая СН. Систолическая СН отмечается на поздних стадиях заболевания. Головокружения, приступы усиленного сердцебиения, синкопальные состояния, ортостатическая гипотензия наблюдаются как при AL-, так и при ATTR-амилоидозе и считаются характерными симптомами поражения вегетативной нервной системы, однако могут быть и проявлением нарушений ритма и проводимости. Свообразным вариантом вовлечения вегетативной нервной системы при амилоидозе являются эпизоды непропорционально высокой тахикардии при физической нагрузке вследствие вагально-синусовой диссоциации. На электрокардиограмме можно выявить низкую амплитуду желудочкового комплекса в грудных отведениях (менее 10 мм) и отведениях от конечностей (менее 5 мм), что позволяет интерпретировать утолщение стенки ЛЖ как псевдогипертрофию, однако описанные изменения встречаются уже при продвинутой стадии заболевания. На электрокардиограмме нередко случайная находка – патологические зубцы Q, а также отрицательные зубцы T, при этом типичные симптомы ишемической болезни сердца отсутствуют, а при коронарографии не выявляют значимых сужений коронарных артерий. Подобные псевдоинфарктные изменения связаны с обширными полями амилоидной инфильтрации, имитирующими рубцовые изменения в миокарде [1, 4]. Тем не менее в 6% случаев на аутопсии обнаруживают инфаркт миокарда, который развивается у больных с амилоидозом коронарных артерий, характерным для AL-типа [16]. Амилоидная кардиомиопатия часто сопровождается различными нарушениями ритма и проводимости, важным предрас-

A1–A4 – пациенты с амилоидной кардиомиопатией (низкие цифры ПД базальных сегментов ЛЖ, расположенных по периферии каждой «мишени»); B1, B2 – пациенты с гипертрофической кардиомиопатией; C1, C2 – пациенты с аортальным стенозом [24].



полагающим фактором которых является расширение предсердий. У 5–27% больных, в зависимости от варианта амилоидоза, развивается фибрилляция предсердий, реже диагностируются трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, узловой ритм. Нарушения проводимости нередко представлены неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса (20%), полной блокадой правой ножки (4–19%) или левой ножки (2–7%), атриовентрикулярной блокадой 1-й степени (18–33%) [17]. Нарушения проводимости чаще встречаются при ненаследственном ATTR-амилоидозе сердца [11].

Изменения структуры миокарда и внутрисердечной гемодинамики при амилоидозе сердца: методы выявления

Поражение сердца при амилоидозе – один из видов инфильтративных кардиомиопатий, при котором амилоид откладывается в интерстиции миокарда. Для AL-варианта характерно преобладание диффузной перичеллюлярной депозитации с поражением стенок артерий и артериол, в то время как ATTR-тип характеризуется преимущественно узловым отложением амилоида [18]. Расширение экстрацеллюлярного матрикса приводит к развитию концентрической псевдогипертрофии миокарда, при этом наибольшее количество амилоидных масс откладывается в области свободной стенки ЛЖ и МЖП, что выявляют при ЭхоКГ по симметричному концентрическому утолщению межпредсердной перегородки, стенок правого желудочка и ЛЖ [1]. Толщина стенок миокарда у больных ATTR-амилоидозом (особенно ненаследственного) достоверно больше, чем у пациентов с AL-амилоидозом [16], но прямой кардиотоксический эффект амилоидогенных свободных легких цепей иммуноглобулинов способствует более тяжелому поражению сердца при AL-амилоидозе и определяет худший прогноз [16, 19].

Новый взгляд на морфофункциональное состояние миокарда при амилоидозе появился благодаря внедрению в практику таких высокоинформативных режимов тканевой доплерометрии, как strain, strain rate и speckle tracking, которые в отечественной литературе принято обозначать терминами «деформация», «скорость деформации» и «отслеживание пятна» соответственно. Эти методы позволяют дифференцировать пассивное и активное дви-

жение каждого сегмента миокарда в трех различных направлениях: продольном, циркулярном и радиальном. Деформация миокарда (strain) представляет собой изменение длины миокардиального волокна относительно его исходной длины, рассчитывается в процентах и имеет отрицательное значение при укорочении и положительное при удлинении. Скорость деформации (strain rate) отражает скорость укорочения или утолщения миокардиальных волокон во времени (с-1) [20]. Использование методов strain и strain rate среди больных системным амилоидозом привело к неожиданным результатам. Несмотря на доминирование диастолической СН при амилоидной кардиомиопатии и довольно позднее снижение фракции выброса ЛЖ, самым ранним признаком вовлечения сердца оказалось снижение глобальной продольной деформации (ПД) ЛЖ [21]. Этот факт, по-видимому, можно объяснить преимущественно субэндокардиальным отложением амилоидных депозитов в дебюте заболевания с поражением продольных слоев кардиомиоцитов [22].

Не менее интересным наблюдением последних лет стало то, что инфильтрация миокарда желудочков по продольной оси происходит неравномерно во времени и пространстве с преобладанием повреждения в базальных отделах и относительной морфофункциональной сохранностью верхушки. Этот феномен, названный базально-апикальным градиентом повреждения, был впервые замечен в виде гипокинезов базальных сегментов при проведении двухмерной ЭхоКГ у пациентов с AL-амилоидозом и поражением сердца [23]. Позже при тканевой доплерометрии и МРТ было показано значительное снижение показателей ПД [24], радиальной и циркулярной [25] деформации базальных сегментов ЛЖ. Эти изменения были характерны для всех трех наиболее распространенных типов амилоидоза сердца (AL, ATTR наследственный и «дикий»). При сопоставлении данных тканевой доплерометрии с морфологическим исследованием миокарда пациентов, перенесших трансплантацию сердца, была показана прямая корреляция между объемом амилоидной инфильтрации и степенью снижения деформации того или иного сегмента, при этом наибольшая нагруженность амилоидными массами отмечалась в базальных отделах сердца [26].

Наиболее ярко и наглядно относительная сохранность верхушки сердца при амилоидозе продемонстрирована в

работах с использованием метода speckle tracking при ЭхоКГ [24, 27]. Этот современный режим тканевой доплерометрии основан на анализе пространственного смещения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle). Каждый участок ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При этом формируется уникальный «рисунок акустических пятен» (speckle pattern), характерный для конкретного участка миокарда, который может быть отслежен с помощью специализированного программного обеспечения в течение сердечного цикла [28]. В результате компьютерной обработки траектории движения получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация). При амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов ЛЖ сохраненные апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет, формируют патогномичное для амилоидоза изображение, именуемое cheery-on-top («вишня на вершине»); см. рисунок [29].

Для более точной оценки базально-апикального градиента с целью дифференциальной диагностики амилоидной кардиомиопатии среди пациентов с гипертрофией ЛЖ D.Phelan и соавт. предложили формулу RELAPS:

$$\text{Относительная апикальная ПД} = \frac{\text{среднее значение апикальной ПД}}{\text{среднее значение базальной ПД} + \text{среднее значение медиальной ПД}},$$

где абсолютная ПД (%) определена методом speckle tracking.

Для амилоидоза сердца характерно значение отношения 1 и более с чувствительностью 93% и специфичностью 82% [29].

Патофизиология базально-апикального градиента повреждения при амилоидозе сердца не вполне ясна. Тенденция к более быстрому и массивному накоплению амилоида в основании сердца может быть связана с большим механическим смещением кардиомиоцитов в этой области [26]. Предполагается, что более активному повреждению базальных сегментов способствует большее напряжение этого отдела ЛЖ, связанное с его геометрией – большим локальным радиусом и мощными турбулентными потоками выносящего тракта. Напряжение стенки ЛЖ делает ее более уязвимой и склонной к апоптозу и ремоделированию [30, 31].

Быстрое и прогрессирующее выпадение функциональной активности базальных сегментов миокарда вносит существенный вклад в раннее развитие диастолической дисфункции еще до формирования клинически значимой ригидности ЛЖ. Как известно, в ходе сердечного цикла сердце совершает целый ряд разнонаправленных движений, а именно продольное сокращение, ротацию, скручивание и раскручивание [32]. Основой вращательного движения полости ЛЖ является спиральная ориентация его мышечных волокон [33]. Так, в систолу верхушка движется против часовой стрелки, а основание ЛЖ – по часовой стрелке. Результатом такого разнонаправленного движения становится скручивание ЛЖ в систолу (по типу выжимания мокрой ткани руками) с изгнанием крови. Расслабление волокон миокарда в диастолу сопровождается раскручиванием ЛЖ с ротацией верхушки по часовой стрелке и всасыванием крови в раннюю диастолу [34]. Пик диастолического раскручивания в норме предшествует пику E – ранней диастолической скорости наполнения, поэтому любое состояние, влияющее на скорость раскручивания, может существенно ослабить заполнение и уменьшить конечный диастолический и ударный объем ЛЖ [35]. При амилоид-

ной кардиопатии равномерное скручивание ЛЖ невозможно из-за отсутствия или значительного снижения вращения базальных отделов, несмотря на сохранность и даже гиперкинез верхушки [36, 37]. Запас аккумулируемой при скручивании энергии эластической отдачи, от которой зависит скорость раскручивания, снижен. Релаксация и раскручивание ЛЖ замедлены, максимальное их значение приходится на середину или конец диастолы [15, 34].

Помимо структурных изменений желудочков свой вклад в развитие диастолической дисфункции вносит амилоидная инфильтрация предсердий, приводящая к их сократительной дисфункции вплоть до асистолии. По мере прогрессирования диастолической дисфункции с развитием рестрикции ЛЖ развивается выраженная дилатация предсердий. Неоднородная восковая поверхность инфильтрированных амилоидом предсердий, кроме того, создает предпосылки для тромбообразования [15].

Важным методом выявления диастолической дисфункции при амилоидозе остается изучение параметров трансмитрального кровотока при стандартной ЭхоКГ, а также тканевой доплерометрии фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК). Характерно наличие признаков рестриктивного типа диастолической дисфункции с укорочением времени децелерации E-волны, снижением скоростей движения ФКМК в раннюю и позднюю стадию диастолы (e', a'), увеличением соотношения E/e', зачастую превышающего 15 [15, 38]. Резкое снижение трансмитральной A-волны вплоть до ее полного отсутствия и уменьшение скорости движения ФКМК в позднюю фазу диастолы (a') у пациентов с нормальным синусовым ритмом не только отражает повышение давления наполнения ЛЖ в связи с ригидностью инфильтрированного амилоидом миокарда, но и является прямым следствием сократительной дисфункции левого предсердия [15]. В исследовании, проведенном Е.А.Ждановой и соавт. на базе кафедры терапии и профблезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», было показано, что у пациентов с системным амилоидозом AL- и ATTR-типов увеличение толщины МЖП и ЗСЛЖ достоверно коррелировало со снижением поздней диастолической скорости движения ФКМК (a'). Эта связь не наблюдалась в группе больных с гипертонической болезнью и гипертрофией миокарда, что свидетельствует не только о большей ригидности ЛЖ при амилоидозе, но и о нарушенной сократимости инфильтрированного амилоидом левого предсердия, теряющего как резервуарную, так и насосную функцию [38].

Высокоинформативным методом оценки структурно-функционального состояния сердца, в том числе при амилоидозе, остается МРТ. Для диагностики амилоидной кардиопатии используется МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием. Механизм исследования базируется на том, что хелаты гадолиния являются инертными внеклеточными контрастными агентами, которые не могут проникать через неповрежденную мембрану миоцитов. В неповрежденном миокарде миоциты плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем (около 85%) составляет внутриклеточное пространство и объем возможного распределения контрастного препарата достаточно мал [39]. Амилоид расширяет интерстиций, что приводит к накоплению в нем гадолиния. Патогномичным при этом считается позднее усиление сигнала в субэндокардиальной области, которое появляется спустя 5 мин после внутривенного введения гадолиния в дозе 0,1–0,2 ммоль/кг [40, 41]. Характерными также являются сложность в подавлении сигнала от миокарда и быстрое выведение контрастного препарата, требующее некоторого изменения стандартного протокола исследования [39]. Важно отметить, что при амилоидозе сердца описаны случаи субэпикардального накопления контраста в стенках обоих желудочков, реже отмечается трансмуральное контрастирование

[11]. При подтвержденном системном амилоидозе с нормальной толщиной стенок миокарда МРТ с гадолинием выявляет вовлечение сердца у 47% пациентов [42]. Ограничением метода считается невозможность его применения у пациентов с имплантированными кардиологическими электронными устройствами, а также при продвинутых стадиях хронической болезни почек (ХБП). В настоящее время активно изучается возможность использования при амилоидозе сердца новых методик МРТ, не требующих введения контрастного вещества, – T1, T2-картирование, определение фракции внеклеточного объема (ECV-картирование) [43–46]. Эти методы позволяют количественно оценить диффузные изменения структуры миокарда и могут быть в дальнейшем полезны для оценки прогноза и эффективности лечения амилоидоза сердца.

В последние годы возрождается интерес к использованию сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) у пациентов, имеющих эхокардиографические или МРТ-признаки, подозрительные в отношении амилоидной кардиопатии. Диффузное и интенсивное поглощение радиоизотопа миокардом, равное или большее по интенсивности, чем поглощение ребрами, выявляемое с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у этой категории пациентов, позволяет с высокой долей вероятности говорить об АТТР-амилоидозе [47]. В многоцентровом исследовании, посвященном изучению диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом у больных с транстиретиновым амилоидозом сердца, было показано, что коэффициент дифференциального накопления «сердце/контралатеральная зона» существенно выше при ТТР-амилоидозе, чем при АЛ. При значении коэффициента дифференциального накопления более 1,5 положительная прогностическая ценность метода составила 97%, отрицательная прогностическая ценность – 78%, чувствительность – 87% и специфичность – 95% [47, 48].

Несмотря на позитивный результат сцинтиграфии ^{99m}Tc -DPD у абсолютного большинства пациентов с клинически значимым ТТР-амилоидозом сердца, в некотором проценте случаев она может быть положительной у пациентов с продвинутой стадией АЛ-амилоидоза [49] и АроА1-амилоидоза [50, 51]. Кроме того, региональное накопление изотопа технеция наблюдается при недавно перенесенном инфаркте миокарда и некоторых других редких ситуациях, что требует взвешенного подхода к оценке полученных результатов [11].

Существенно полезным может быть использование сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -DPD среди пациентов с АТТР-амилоидозом, подтвержденным экстракардиальной биопсией, имеющих моноклональную гаммапатию неясного значения (около 25% больных). Резко положительный результат сцинтиграфии в данном случае подтверждает вовлечение сердца в рамках системного транстиретинового амилоидоза и позволяет избежать проведения эндокардиальной биопсии [11, 52].

Помимо методов визуализации широкое применение в диагностике амилоидоза сердца, оценке СН и прогноза заболевания получили сердечные биомаркеры. Важным показателем диастолической дисфункции с нарушением внутрисердечной гемодинамики является NT-proBNP, уровень которого возрастает при СН различной этиологии и коррелирует с выраженностью симптомов недостаточности кровообращения. При АЛ-амилоидозе плазменная концентрация NT-proBNP нередко непропорционально велика. Это связано с активным высвобождением этого биомаркера из кардиомиоцитов, сдавленных амилоидными массами [53], стимуляции легкими цепями экспрессии NT-proBNP через систему р38 MAPK [19] наряду с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ. Уровень NT-proBNP 332 нг/л и выше является диагностиче-

ским критерием поражения сердца при системном АЛ-амилоидозе у больных, которым не проводилась биопсия миокарда [14]. Этот уровень справедлив для пациентов с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≥ 60 мл/мин), поскольку концентрация натрийуретических пептидов зависит от почечного клиренса. При III–IV стадиях ХБП вовлечение сердца диагностируется при значении NT-proBNP ≥ 543 нг/л, при терминальной почечной недостаточности 2642 нг/л и более [54].

Высокоспецифичными и чувствительными биомаркерами миокардиального повреждения при АЛ-амилоидозе считаются тропонины I и T, при этом последний – более надежный предиктор выживаемости, чем тропонин I [55]. Повышенные уровни тропонинов при амилоидной кардиопатии могут отражать не только ишемическое повреждение миокарда в связи с частым вовлечением коронарного русла при АЛ-типе, но и являться результатом прямого кардиотоксического действия измененных свободных легких цепей иммуноглобулинов.

NT-proBNP и тропонины стали широко использоваться в оценке прогноза амилоидной кардиопатии благодаря разработанной в клинике Mayo системе стадирования АЛ-амилоидоза [56], которая в 2012 г. была обновлена. По результатам исследования с участием 810 пациентов наиболее точными независимыми факторами неблагоприятного прогноза оказались уровни NT-proBNP ≥ 1800 пг/мл, тропонина T $\geq 0,025$ нг/мл и абсолютная разница уровней причинной и невовлеченной свободной легкой цепи (к- λ или λ -к) 18 мг/дл и более, определяемых методом Freelite. Согласно пересмотренной прогностической системе пациенты относятся к стадиям I–IV в зависимости от наличия 0, 1, 2 или 3 указанных факторов риска соответственно. При I стадии АЛ-амилоидоза медиана общей выживаемости составляет 94,1 мес, II – 40,3 мес, III – 14 мес, IV – 5,8 мес [57]. Прогностическая ценность NT-proBNP у пациентов с терминальной почечной недостаточностью возрастает при использовании более высокого порогового значения – 4409 нг/л [54]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что уровень натрийуретических пептидов зависит от СКФ и использование их в качестве прогностических маркеров должно проводиться аккуратно с учетом стадии ХБП и тесных кардиоренальных взаимосвязей.

NT-proBNP также является показателем эффективного лечения при АЛ-амилоидозе, так как его концентрация в случае терапевтического успеха резко снижается даже в отсутствие явной динамики при ЭхоКГ или МРТ [58]. Снижение уровня NT-proBNP более 30% или более 300 нг/л от исходного уровня считается показателем эффективной терапии у пациентов с АЛ-амилоидозом.

Лечение

В терапии амилоидоза сердца можно выделить две составляющие – патогенетическую антиамилоидную и симптоматическую терапию.

Патогенетическое вмешательство ставит своей задачей снижение количества белка-предшественника с целью прекращения роста амилоидных отложений и возможного их естественного уменьшения. Лечение, таким образом, зависит от варианта заболевания. При АЛ-амилоидозе, как и при миеломной болезни, снижение количества амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов достигается элиминацией патогенного клона плазматических клеток при помощи химиотерапии. Наибольший опыт лечения накоплен для мелфалана в сочетании с преднизолоном [59]. Терапию проводят 7-дневными курсами с интервалом 4–6 нед в течение 12–24 мес. Дозировка мелфалана составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки, преднизолона – 0,8 мг/кг массы тела в сутки. При снижении СКФ < 40 мл/мин дозу мелфалана уменьшают на 50%. Эта схема лечения характеризуется низким риском осложнений химиотерапии и может применяться у абсолютного большинства больных, даже при наличии тяжелых

висцеральных проявлений амилоидоза. Однако эффект этой терапии достигается только у 18–30% больных [9]. Первой линией терапии AL-амилоидоза в настоящее время является высокоэффективная схема на основе бортезомиба (бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 5, 8, 11-й дни, мелфалан 0,15 мг/кг с 1 по 4-й дни, дексаметазон 20 мг/сут в дни бортезомиба) ежемесячными курсами [60]. В качестве 2-й линии терапии и как противорецидивное лечение у больных с иммунохимической ремиссией обсуждаются схемы мелфалан/дексаметазон или леналидомид/галидомид [61, 62]. У больных с прогрессирующим течением системного амилоидоза, в особенности с тяжелым поражением сердца, невозможно применять агрессивные методы лечения с пересадкой аутологичных стволовых клеток (CD34+), которые предполагают введение высоких доз мелфалана (200 мг/м²) с развитием тяжелого агранулоцитоза [63].

Средством выбора лечения ATTR-амилоидоза до недавнего времени была трансплантация печени, поскольку таким образом ликвидируется источник синтеза амилоидогенного предшественника. Трансплантация печени существенно задерживает прогрессирование амилоидоза, в первую очередь нервной системы [64]. В то же время накопленные амилоидные депозиты в тканях, особенно в сердце, адсорбируют и нормальный транстиретин и тем самым способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания [65]. Поэтому современные схемы лечения ATTR-амилоидоза с помощью фармакологических препаратов ставят своей задачей стабилизацию тетрамеров транстиретина с целью нивелирования его амилоидогенности. Это достигается введением молекул, похожих по структуре на тироксин и по этой причине способных через сайты связывания тироксина объединять мономеры транстиретина в тетрамеры, не способные к амилоидогенезу [12]. Среди таких препаратов обсуждаются дифлунизал [66] и тафамидис [67]. Однако первый, будучи нестероидным анальгетиком, обладает выраженной токсичностью при постоянном приеме, что ограничивает его применение. Высокую эффективность и безопасность показал тафамидис (Виндакель), который назначают в дозировке 20 мг/сут. Длительное лечение препаратом показывает значительное улучшение неврологического статуса пациентов. В настоящее время оценивается его эффективность в отношении кардиопатии. Препарат зарегистрирован в России и является на сегодняшний день единственным доступным к применению [12].

Кроме основных терапевтических режимов лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности застойной СН, аритмии, отека синдрома, коррекцию артериальной гипотензии. Существенные ограничения в выборе средств для симптоматической терапии связаны с тем, что многие кардиологические препараты способны накапливаться в составе амилоидных депозитов и давать периодическое возрастание концентрации препаратов до токсических уровней [1]. У больных амилоидозом сердца противопоказаны сердечные гликозиды, антагонисты кальциевых каналов, в ограниченных дозах могут применяться β-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Подбор достаточной дозы диуретиков лимитирован ортостатической гипотензией. Некоторую помощь в этой ситуации может оказать дополнительный прием α-адреномиметика мидодрина. При фибрилляции предсердий возможно лечение амиодароном, который применяют также при неустойчивой желудочковой тахикардии [15]. Всем пациентам с амилоидозом сердца показано лечение пероральными антикоагулянтами в связи с высоким риском внутрисердечного тромбообразования [15, 68].

Данные по применению при амилоидозе сердца кардиологических имплантируемых электронных устройств весьма ограничены [69]. Показания к их установке в настоящее время не отличаются от общепринятых руководств по

лечению неамилоидных больных [70]. В случае имплантации кардиостимулятора у пациента с амилоидозом проведение бивентрикулярной стимуляции является предпочтительным, поскольку позволяет избежать диссинхронии ригидного ЛЖ и декомпенсации сердечной деятельности, индуцированных правожелудочковой стимуляцией [71].

Трансплантация сердца при системном амилоидозе потенциально возможна, но применение ее сильно ограничено мультиорганным поражением и возрастом больных. Результаты трансплантации сердца при AL-амилоидозе могут быть сходными с таковыми у неамилоидных пациентов в случае, если за пересадкой сердца последует успешная аутологичная трансплантация стволовых клеток [72]. Последнее условие диктует строгий отбор кандидатов на трансплантацию: возраст менее 60 лет, изолированный амилоидоз сердца III стадии Мэйо, III или IV класс хронической сердечной недостаточности по NYHA при адекватной диуретической терапии, сохранная функция почек/печени, низкий уровень плазмацитоза костного мозга, отсутствие существенной вегетативной нейропатии [72]. Число пациентов, соответствующих этим критериям, ничтожно мало. Возраст большинства больных с ATTR-амилоидозом не позволяет рассматривать у них этот вид лечения. Более молодые пациенты с ненаследственным транстиретиновым амилоидозом без экстракардиальных поражений, которым была проведена трансплантация сердца в Национальном центре по изучению амилоидоза в Лондоне, прожили после операции 10 и 20 лет [72]. Комбинированная трансплантация сердца и печени при наследственном типе ATTR-амилоидоза была проведена лишь в нескольких десятках случаев в мире [73, 74].

Заключение

В проблеме системного амилоидоза и амилоидоза сердца в том числе за последние десятилетия произошли существенные изменения. Создана новая классификация амилоидоза, значительно расширились возможности раннего выявления моноклональных гаммапатий, предшествующих развитию AL-амилоидоза. Внедрены методы молекулярно-генетического исследования семейных форм амилоидоза. Современные знания о молекулярных основах патогенеза заболевания позволили предложить новые методы лечения, что коренным образом поменяло традиционное мнение об амилоидозе как абсолютно фатальном заболевании, не поддающемся лечению.

Среди методов диагностики амилоидоза сердца важное значение приобрели современные способы визуализации, в том числе высокоинформативные и доступные режимы тканевой доплерометрии strain, strain rate и speckle tracking, а также различные варианты МРТ. Важным методом раннего выявления ATTR-амилоидоза сердца является скинтиграфия миокарда.

В оценке прогноза амилоидной кардиопатии и мониторинге лечения принципиальное значение имеет исследование сывороточного уровня NT-proBNP и тропонинов, мониторинг свободных легких цепей количественным методом Freelite.

Литература/References

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В. AA- и AL-амилоидоз. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М.Шилова, А.В.Смирнова, Н.Л.Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 299–319. / Kozlovskaja L.V., Rameev V.V. AA- i AL-amiloidoz. Nefrologija. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.M.Shilova, A.V.Smirnova, N.L.Kozlovskoi. M.: GEOTAR-Media, 2016: 299–319. [in Russian]
2. Sipe J, Benson M, Buxbaum J et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016; 23 (4): 209–13.
3. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol* 1987; 153 (4): 395–8.
4. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз. Фарматека. 2012; 9: 10–6. / Zhdanova E.A., Rameev V.V., Moiseev S.V. i dr. Amiloidoz serdtsa: klinika, lechenie, prognoz. Farmateka. 2012; 9: 10–6. [in Russian]

5. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–22.
6. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161: 525–32.
7. Hemminki K, Li X, Försti A et al. Incidence and survival in nonhereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012; 12: 974.
8. Hemminki K, Li X, Försti A et al. Incidence of hereditary amyloidosis and autoinflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases. *BMC Med Genet* 2013; 14: 88.
9. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвып.: Актуальные вопросы нефрологии. 2012; с. 6–15. / Rameev V.V., Kozlovskaja L.V. Amiloidoz: sovremennye metody diagnostiki i lechenia. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologia i nefrologia. Spetsvyyp.: Aktual'nye voprosy nefrologii. 2012; s. 6–15. [in Russian]
10. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32 (1): 45–59.
11. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med* 2015; 278 (2): 126–44.
12. Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстретинового наследственного амилоидоза. *Manage pain*. 2018; 1: 20–4. / Rameev V.V. Sovremennye metody diagnostiki i lechenia transiretinovogo nasledstvennogo amiloidoza. *Manage pain*. 2018; 1: 20–4. [in Russian]
13. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. / Zinov'eva O.E., Safiulina E.I. Transtiretinovaiia amiloidnaia polineiroptiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lechenia. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [in Russian]
14. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl. 1): 48–9.
15. Falk R, Alexander K, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (12): 1323–41.
16. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009; 120: 1203–12.
17. Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998; 91: 141–57.
18. Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S et al. Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. *Histopathology* 2016; 68: 648–56.
19. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a noncanonical p38 MAPK pathway. *PNAS* 2010; 107: 4188–93.
20. Алехин М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. М., 2006. / Alekhin M.N. Tkanevoi doppler v klinicheskoi ekhokardiografii. M., 2006. [in Russian]
21. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446–52.
22. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard twodimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1039–45.
23. Belkin RN, Kupersmith AC, Khaliq O et al. A novel two-dimensional echocardiographic finding in cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 2010; 27: 1171–6.
24. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012; 98: 1442–8.
25. Pandey T, Alapati S, Wadhwa V et al. Evaluation of myocardial strain in patients with amyloidosis using cardiac magnetic resonance feature tracking. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017; 46: 288–94.
26. Ternacle J, Bodez D, Guellich A et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 126–38.
27. Liu D, Hu K, Nordbeck P et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res. BioMed Central* 2016; 21: 21.
28. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 248–55. / Nikiforov V.S., Nikishchenkova Ju.V. Sovremennye vozmozhnosti speckle tracking ekhokardiografii v klinicheskoi praktike. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2017; 13 (2): 248–55. [in Russian]
29. Phelan D, Thavendiranathan P, Popovic Z et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 888–95.
30. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56–64.
31. Jiang L, Huang Y, Hunyor S, dos Remedios CG. Cardiomyocyte apoptosis is associated with increased wall stress in chronic failing left ventricle. *Eur Heart J* 2003; 24: 742–51.
32. Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotation deformation in normal human using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* 1990; 81: 1236–44.
33. Torrent-Guasp F. Structure and function of the heart. *Rev Esp Cardio* 1998; 51: 91–102.
34. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 366–76.
35. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 68–78. / Pavliukova E.N., Kuzhel' D.A., Matiushin G.V. i dr. Rotatsiia, skruchivanie i raskruchivanie levogo zheludochka: fiziologicheskaiia rol' i znachenie v klinicheskoi praktike. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2015; 11 (1): 68–78. [in Russian]
36. Nucifora G, Muser D, Morocutti G et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307 (5): H680–8.
37. Nemes A, Földéák D., Domsik P et al. Different patterns of left ventricular rotational mechanics in cardiac amyloidosis – results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5 (6): 853–7.
38. Жданова Е.А. Клинические особенности, критерии диагностики и оценки прогноза поражения сердца у больных системным амилоидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005545051#?page=1> / Zhdanova E.A. Klinicheskie osobennosti, kriterii diagnostiki i otsenki prognoza porazheniia serdtsa u bol'nykh sistemnym amiloidozom. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2014. <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005545051#?page=1> [in Russian]
39. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий. *Клин. и эксперимент. хирургия. Журн. им. акад. Б.В.Петровского*. 2014; 1: 54–63. / Sinitsyn V.E., Merschina E.A., Larina O.M. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoi tomografii v diagnostike kardiomiopatii. *Klin. i eksperiment. khirurgiia. Zhurn. im. akad. B.V.Petrovskogo*. 2014; 1: 54–63. [in Russian]
40. Falk R, Quarta C, Dorbala S. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Focused Practical Review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7 (3): 552–62.
41. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186–93.
42. Syed IS, Glockner JF, Feng D et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 155–64.
43. Roller FC, Harth S, Schneider C et al. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RoFo* 2015; 187: 760–70.
44. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannypersad SM et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 488–97.
45. Fontana M, Bannypersad SM, Treibel TA et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 157–65.
46. Bannypersad SM, Sado DM, Flett AS et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 34–9.
47. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T et al. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light chain cardiac amyloidosis from the transthyretin in related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (2): 195–201.
48. Castano A, Grogan M, Johnson GB et al. Multicenter experience of technetium pyrophosphate scanning for diagnosing TTR cardiac amyloid: a revival in nuclear cardiology. *J Card Failure* 2015; 21 (8): 85.
49. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 470–8.
50. Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL et al. High 99mTc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. *Amyloid* 2013; 20: 48–51.
51. Hutt DF, Quigley AM, Page J et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1289–98.
52. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404–12.
53. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 754–65.
54. Palladini G, Foli A, Milani P et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012; 87: 465–71.

55. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787–9.
56. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–7.
57. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989–95.
58. Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787–8.
59. Skinner M, Anderson J, Simms R et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100 (3): 290–8.
60. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357 (11): 1083–93.
61. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118 (4): 865–73.
62. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis. *Oncol* 2011; 25 (7): 620–6.
63. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 1996; 88 (7): 2801–6.
64. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242–6.
65. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007; 14 (4): 277–82.
66. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006; 13 (4): 236–49.
67. Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.
68. Feng D, Edwards WD, Oh JK et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116: 2420–6.
69. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1318–68.
70. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–867.
71. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP et al. Hypersynchronisation by tissue velocity imaging in patients with cardiac amyloidosis. *Heart* 2009; 95: 234–40.
72. Banyersad et al. Cardiac Amyloidosis: A Review. *J Am Heart Assoc* 2012; 1.
73. Barreiros A, Post F, Hoppe-Lotichius M et al. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl* 2010; 16: 314–23.
74. Hamour IM, Lachmann HJ, Goodman HJ et al. Heart transplantation for homozygous familial transthyretin (TTR) V122I cardiac amyloidosis. *Am J Transplant* 2008; 8: 1056–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рамеева Анна Сергеевна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: anna.rameeva@yandex.ru

Рамеев Вилен Вилевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: vvrameev@mail.ru

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: clinpharm@mtu-net.ru

Тао Павел Полович – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: pavel.tao@mail.ru

Козловская Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»