

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ»**

УТВЕРЖДЕНО

Решением Ученого совета
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Минздрава России

«22» сентября 2021 г.

Терещенко С.Н., Насонова С.Н., Жиров И.В., Саидова М.А.,
Аншелес А.А., Шария М.А., Стукалова О.В., Устюжанин Д.В.,
Сергиенко В.Б., Терновой С.К., Бойцов С.А.

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА

Учебное пособие



Москва, 2022 г.

УДК 616.12-003.821(075)

ББК 54.101я7-1

А62

Организация-разработчик – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (генеральный директор – академик РАН, профессор С.А.Бойцов)

Амилоидоз сердца: учебное пособие / С.Н.Терещенко, С.Н.Насонова, И.В.Жиров, М.А.Саидова, А.А.Аншелес, М.А.Шария, О.В.Стукалова, Д.В.Устюжанин, Сергиенко В.Б., Терновой С.К., Бойцов С.А.; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии». – М.: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021. – 48 с. ISBN 978-5-6047258-0-1.

Цель учебного пособия – систематизировать современные данные по диагностике и лечению амилоидоза сердца. Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям 31.08.36 «Кардиология», 31.08.08 «Радиология», 31.08.11 «Ультразвуковая диагностика» и дополнительной профессиональной программы профессиональной переподготовки по специальностям «Кардиология», «Радиология», «Ультразвуковая диагностика».

В учебном пособии изложены эпидемиологические и этиологические особенности амилоидоза сердца, дана классификация данного заболевания, приведены современные алгоритмы раннего выявления и дифференциальной диагностики, ведения больных с амилоидной кардиомиопатией согласно современным представлениям о генезе и лечении.

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для кардиологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики, а также слушателей циклов повышения квалификации врачей по данным специальностям.

Рубрикация по МКБ-10: Класс IX. Болезни системы кровообращения.

УДК 616.12-003.821(075)

ББК 54.101я7-1

Табл. 2. Ил. 7. Библиогр.: 23 назв.

Рецензенты:

Агеев Ф.Т. – д.м.н, профессор, руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Затейщиков Д.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБОУ ДПО «ЦГМА» Управления Делами Президента РФ

ISBN 978-5-6047258-0-1

© ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России, 2021



9 785604 725801

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АМИЛОИДОЗА	7
1.1 Классификация амилоидоза	7
1.2 Клиническая картина заболевания	8
Контрольные вопросы и задания	9
ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	10
Контрольные вопросы и задания	18
ГЛАВА 3. ЛЕЧЕНИЕ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	18
3.1 Симптоматическое лечение	18
3.2 Болезнь-модифицирующая терапия	19
Контрольные вопросы и задания	21
ГЛАВА 4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	21
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	24
Тестовые задания	26
Эталонные ответы	30
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	30
Приложения	32

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 6МТХ** – 6минутный тест ходьбы
- ATTRv (v – variant)** – наследственный тип транстретинового амилоидоза
- ATTRwt (wt – wild-type)** – дикий тип транстретинового амилоидоза
- GLS (global longitudinal strain)** – показатель глобальной продольной деформации
- NT-proBNP** – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
- АК** – амилоидная кардиомиопатия
- АКТ** – антикоагулянтная терапия
- АРА** – антагонисты рецепторов ангиотензина II
- АРНИ** – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ГКМП** – гипертрофическая кардиомиопатия
- иАПФ** – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ЛЖ** – левый желудочек сердца
- МЖП** – межжелудочковая перегородка
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- ПЖ** – правый желудочек сердца
- РКМП** – рестриктивная кардиомиопатия
- РФП** – радиофармпрепарат
- СЛЦ** – свободные легкие цепи иммуноглобулинов
- СКФ** – скорость клубочковой фильтрации
- СТЭ** – спекл-трекинг эхокардиография
- США** – Соединенные Штаты Америки
- ТП** – трепетание предсердий
- ФВ** – фракция выброса
- ФК** – функциональный класс
- ФП** – фибрилляция предсердий
- ХБП** – хроническая болезнь почек
- ХСН** – хроническая сердечная недостаточность
- ХСНсФВЛЖ** – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
- УО** – ударный объем
- ЭКГ** – электрокардиография
- ЭКС** – электрическая кардиостимуляция
- ЭхоКГ** – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз – это инфильтративное заболевание, при котором происходит отложение фибриллярного гликопротеида амилоида в тканях. Специфическое свойство амилоида – способность к двойному лучепреломлению, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго-красным препаратов амилоида с изменением красного цвета конгофильных амилоидных отложений на яблочно-зеленый (дихроизм). В основе амилоидогенеза лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, которые агрегируются с образованием амилоидной фибриллы. Ключевое значение имеет амилоидогенность основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза, обозначение которого положено в основу современной классификации заболевания.

Отложение амилоида в ткани сердца приводит к развитию амилоидоза сердца. По современным представлениям, являющимися общепринятыми во всех экспертных документах и клинических рекомендациях, совокупность изменений тканей сердца при амилоидозе сердца принято называть амилоидной кардиомиопатией (АК). Считается, что амилоидная кардиомиопатия является эталонной моделью или прототипом (данная терминология используется в виде взаимозаменяемых определений) рестриктивной кардиомиопатии (РКМП). Однако, на определенном этапе формирования АК, она может носить черты, т.е. иметь фенотип и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), что требует проведения дифференциального диагноза с этими заболеваниями. В сердце амилоид откладывается не внутри кардиомиоцита, а в интерстиции. Это приводит к утолщению стенок и нарушению процессов расслабления, что приводит к нарушенной диастолической функции миокарда, вплоть до рестриктивных нарушений. Постепенно происходит дилатация левого предсердия, формируется легочная гипертензия. По мере прогрессирования заболевания на фоне уменьшения полости ЛЖ и снижения его сократительной способности тяжесть клинических проявлений усугубляется. Ввиду снижения ударного объема присоединяются синкопальные и пресинкопальные состояния. Однако в генезе этих состояний может лежать как полинейропатия, так и нарушения ритма и проводимости, которые нередки у пациентов с АК. Кроме того, отложение амилоида может происходить и в клапанном аппарате сердца, что приводит к развитию недостаточности клапанов, чаще всего митрального и трикуспидального, а в случае с ATTRwt – к аортальному стенозу.

Распространенность амилоидоза остается до конца не изученной. Различные типы амилоидоза встречаются с различной частотой. Так AL амилоидоз встречается 8.9 случаев на 1 млн населения в США, докладывается о 2225 новых случаях ежегодно, причем >30% протекает с формированием АК. Если говорить о диком типе TTR амилоидоза, то он остается значимо недооцененным в популяции. Сре-

ди пациентов, госпитализирующихся по причине хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ), у 13% в дальнейшем диагностируется АК, у 20-25% людей старше 80 лет является находкой патологоанатомов, а в самой старшей возрастной группе, пациентов старше 97 лет АК выявляется в 37% случаев. Наследственная форма ТТР амилоидоза встречается реже 8.8 случаев на 1 млн населения в неэндемичных районах (например, Сицилия) и 1 случай на 1000 населения в эндемичных районах (например, Португалия). Таким образом, распространенность АК, как причины хронической сердечной недостаточности с ХСНсФВЛЖ недооценена. Рост чувствительности и специфичности методов визуализирующих методик позволяют увеличить количество пациентов с правильно вынесенным диагнозом.

Поскольку амилоид может откладываться не только в сердце, но и других органах и системах, то и проявления амилоидоза могут разнообразны, что приводит к отсутствию специфической картины заболевания и расширению круга узких врачей-специалистов, к которым приходит на прием пациент с амилоидозом. Диагностика АК должна заключаться не только в проведении дифференциального диагноза и подтверждении диагноза, но и в определении типа амилоидоза. Причем это чрезвычайно важно, поскольку в арсенале врачей появились специфические препараты для лечения тех или иных типов амилоидоза.

Таким образом, АК является проблемой, затрагивающей не только кардиологов, но и специалистов других специальностей: терапевтов, неврологов, гематологов, гастроэнтерологов и офтальмологов. Оптимизация диагностических и лечебных подходов у пациентов данной группы позволит не просто улучшить диагностику, но и уменьшит сроки постановки правильного диагноза, что позволит как можно раньше назначать специфическую терапию, улучшив при этом прогноз пациентов с АК. Овладение практикующими врачами необходимой новейшей информацией, касающейся всего спектра проблем ведения пациента с АК от диагностики до назначения специфического лечения, диктует необходимость ее изложения в рамках настоящего учебного пособия.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ И ПОНЯТИЯ

1.1 Классификация амилоидоза

В основу современной классификации амилоидоза (ВОЗ, 2016 г) положена амилоидогенность основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза. (табл. 1). Всего выделяют около 300 типов амилоидоза, однако наиболее часто встречающихся не так много, они и представлены в таблице. Каждый тип амилоидоза имеет свои специфические клинические проявления, что следует учитывать при постановке диагноза.

Таблица 1. Основные типы амилоидоза сердца и клинические особенности

Тип амилоидоза	Белок-предшественник	Причина нарушений	Поражение органов	Пол и возраст (годы)	Типичная клиническая картина
AL	Свободные легкие цепи иммуноглобулинов	Дискразия плазматических клеток	Почки Сердце Печень ВНС/ПНС	Оба пола >50	Хроническая сердечная недостаточность с признаками полиорганного поражения, включая нефротический синдром, вегетативные нарушения (ортостатическая гипотензия, диарея), периферическая полинейропатия, макроглоссия, периорбитальная пурпура. Тяжелая гипотензия при приеме иАПФ/АРА.
ATTRwt	Транстретин	Возрастные нарушения секреции транстретина печенью	Сердце	Мужчины>женщины >70	Снижение толерантности к физическим нагрузкам, потеря веса, желудочно-кишечные нарушения. Лево- и правожелудочковая застойная сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией с явной диастолической дисфункцией, аритмией. Семейный анамнез ТЗС.
ATTRm	Мутантный транстретин	Мутации в гене транстретина	Нервная система Сердца	Мужчины>женщины >40б	Медленно прогрессирующая клиническая картина хронической сердечной недостаточности (как при ATTRwt) с сопутствующей периферической полинейропатией или вегетативными нарушениями. Семейный анамнез неврологических заболеваний.

AL: амилоидоз, ассоциированный с синтезом свободных легких цепей иммуноглобулинов; ATTRwt: транстретининовый амилоидоз дикого типа; ATTRm: транстретининовый амилоидоз, связанный с мутацией в гене транстретина (генетический); ВНС: вегетативная нервная система; ПНС: периферическая нервная система; иАПФ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА: антагонисты рецепторов ангиотензина II; ТЗС: туннельный запястный синдром;

^a Поражение вегетативной и периферической нервной систем могут приводить к схожим симптомам, что и при AL-амилоидозе

^б Зависит от типа мутации, у афроамериканцев с V122I заболевание может манифестировать в возрасте >60 лет.

Всего 9 амилоидогенных белков могут откладываться в миокарде, приводя к развитию амилоидной кардиопатии. АК при AA амилоидозе, который развивается при хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваниях развивается

нечасто, а такие формы, как AA α AI, AA α AI, AA α AI, Ab2M, AFib, AGel редко встречаются. Как правило, в поле зрения кардиолога попадают два типа амилоидоза: AL-амилоидоз и TTR-амилоидоз (ATTR), именно при этих типах амилоидоза чаще всего происходит поражение сердца. На долю этих видов амилоидоза приходится 98% всех АК. В первом случае происходит отложение легкой цепи иммуноглобулина (AL) и отложение транстиретина (ATTR). Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще λ , реже κ -типа). При первичном AL-амилоидозе плазмноклеточная дискразия относительно более доброкачественная, в то время как при В-гемобластозах (множественной миеломе, болезни Вальденстрема и др.) она обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может формироваться также из плазмочитов, локализующихся вне костного мозга, что может привести к развитию локального амилоидоза. Наиболее распространенные локальные формы AL-амилоидоза – амилоидоз трахеи, бронхов и гортани, мочевого пузыря. Выявление плазмноклеточной дискразии необходимо для диагностики AL-амилоидоза, а также для оценки его риска и дифференциального диагноза. ATTR - амилоидоз можно разделить на наследственную форму из-за мутации в молекуле транстиретина (ATTR-v) и «дикого типа» (ATTR-wt), в котором мутация не идентифицирована и отложение амилоида происходит ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров транстиретина печенью. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстиретина до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью. ATTR-амилоидоз является необратимо прогрессирующим заболеванием с высокой степенью инвалидизации вследствие тяжелого поражения сердца, периферической и/или автономной полинейропатии. Пациенты обычно умирают в течение 10-12 лет от первых проявлений.

1.2 Клиническая картина заболевания

Еще раз следует подчеркнуть, что клиническая картина заболевания носит неспецифичный характер, тем не менее следует выделять две группы симптомов: сердечные и внесердечные, к которым приводит отложение амилоида в других органах.

Сердечные симптомы разнообразны: от минимальной общей слабости до развернутой картины декомпенсированной ХСН.

К сердечным симптомам относят:

- Общая слабость

- Утомляемость
 - Одышка (может варьировать от одышки при физической нагрузке до одышки в покое)
 - Головокружение
 - Перебои в работе сердца
 - Синкопальные и пресинкопальные состояния
 - Отеки нижних конечностей
- Среди внесердечных проявлений амилоидоза наиболее часто встречаются:
- Дисфагия
 - Диспептические проявления (поносы, запоры)
 - Кожные высыпания
 - Протеинурия
 - Онемение пальцев рук и стоп
 - Макроглоссия
 - Синдром сухого глаза
 - Синдром запястного канала
 - Ортостатическая гипотензия

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте определение амилоидоза.
2. Дайте определение амилоидной кардиопатии.
3. Что лежит в основе классификации амилоидоза?
4. Назовите основные типы амилоидоза, которые приводят к развитию амилоидной кардиопатии?
5. Опишите патофизиологические механизмы, лежащие в основе амилоидной кардиопатии?
6. Перечислите основные симптомы амилоидной кардиопатии.
7. Опишите наиболее характерные клинические проявления AL-амилоидоза.
8. Какие типы ATTR амилоидоза выделяют? В чем их существенная разница?
9. Опишите наиболее характерные клинические проявления ATTR – амилоидоза.
10. Перечислите основные клинические внесердечные проявления амилоидоза.

ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА

Для постановки диагноза АК в первую очередь необходима осторожность врача. Разнообразная и неспецифическая картина заболевания требует внимательного сбора анамнеза, семейного анамнеза и осмотра пациента. Диагностику АК можно разделить на два больших этапа: диагностику и подтверждение непосредственно самой АК и определение типа амилоидного белка. Кроме того, можно выделить две стратегии диагностики: инвазивную, которая включает в себя проведение биопсии и неинвазивную.

Основные маркеры, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью (или «красные флаги»), при наличии которых необходимо заподозрить амилоидоз, перечислены в таблице 2:

Таблица 2. Красные флаги, позволяющие заподозрить амилоидоз сердца

Диагностический метод	Специфическое изменение («красный флаг»)
Сбор анамнеза	Туннельный запястный синдром (билатеральный) у пожилых пациентов с сопутствующим утолщением миокарда по данным эхокардиографии, семейный анамнез нейропатии или ВСС. Жалобы на сенсорные нарушения при периферической полинейропатии, пеннистую мочу или кровотечение
ЭКГ	Низкий вольтаж комплексов QRS или непропорционально низкий вольтаж степени при существующей гипертрофии ЛЖ
ЭКГ	Псевдоинфарктные изменения при отсутствии зон нарушений локальной сократимости по данным эхокардиографии
Эхокардиография	Симметричная ГЛЖ или (ГПЖ) при отсутствии аортального стеноза или длительно существующей артериальной гипертензии
Эхокардиография	ФВ ЛЖ в пределах нормальных значений, но снижен GLS (см. также рис. 1)
MPT	Трансмуральное или субэндокардиальной позднее контрастное усиление области, диффузное предсердное позднее контрастное усиление, ПЖ позднее контрастное усиление, субоптимальное обнуление
MPT	Увеличение значений T1, увеличение фракции экстрацеллюлярного объема, отек миокарда (T2)
Лабораторные исследования	Непропорционально высокий уровень NT-proBNP, постоянно повышенный уровень концентрации тропонина при отсутствии коронарного поражения по данным КАГ

ВСС: внезапная сердечная смерть; ЭКГ: электрокардиограмма; ГЛЖ: гипертрофия левого желудочка; ГПЖ: гипертрофия правого желудочка; ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка; GLS (global longitudinal strain): показатель продольной систолической деформации левого желудочка; MPT: магнитно-резонансная томография; ПЖ: правый желудочек; КАГ - коронароангиография

Таким образом, красные флаги позволяют заподозрить как амилоидоз в общем, так и АК в частности. В настоящее время высокая разрешающая способность ЭхоКГ и MPT сердца позволяют с большой точностью говорить о наличии АК.



Рисунок 1. Разрыв бицепса. Признак амилоидоза, в среднем на 10 лет предшествующий появлению сердечно-сосудистых проявлений заболевания (фото – свободный доступ в Интернет).

Эхокардиографическое исследование

При ЭхоКГ выявляется утолщение стенок ЛЖ и МЖП, гипертрофия, как правило симметричная. Размеры ЛЖ уменьшены, а размеры предсердий увеличены. На ранних стадиях заболевания систолическая функция ЛЖ не страдает, однако по мере прогрессирования заболевания ФВ ЛЖ может быть существенно снижена. Стенки ЛЖ имеют специфическую «светящуюся» структуру. Отложение амилоида может происходить и в клапанном аппарате сердца, что приводит к дисфункции клапанов, чаще митрального и трикуспидального. При проведении доплерометрической оценке трансмитрального кровотока и при проведении тканевой доплерометрии миокарда наблюдается рестриктивное нарушение диастолической функции левого желудочка.

Кроме того, согласно современным рекомендациям по ЭхоКГ при подозрении на амилоидоз сердца в качестве одного из дифференциально-диагностических методов предлагается использование технологии спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ, Speckle Tracking Imaging) с оценкой деформации миокарда. Применение новой технологии спекл-трекинг ЭхоКГ помогает в диагностике амилоидоза, когда наблюдается специфическая характерная картина: снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка с сохранением деформации верхушки. (Рисунок 2-4)



Рисунок 2. Трехмерная эхокардиография (3D-ЭхоКГ). Апикальное четырехкамерное сечение. На фоне выраженного утолщения стенок левого желудочка. Гиперэхогенные включения в межжелудочковую перегородку – глыбки амилоида (указаны стрелками).

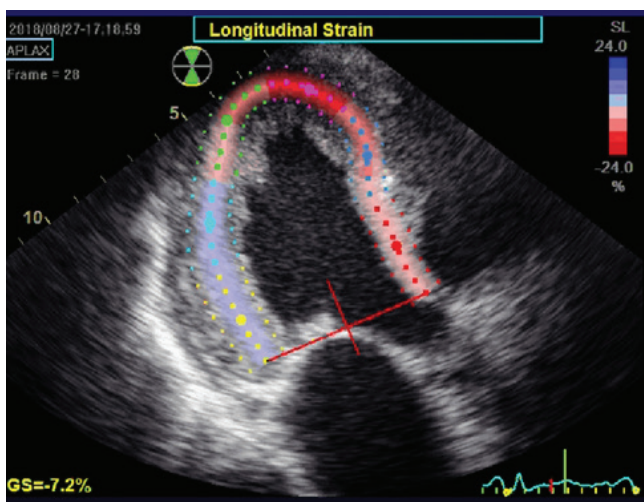


Рисунок 3. Технология спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ): трехкамерное апикальное сечение. Картина типичная для амилоидоза сердца: выраженное снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвета) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет).

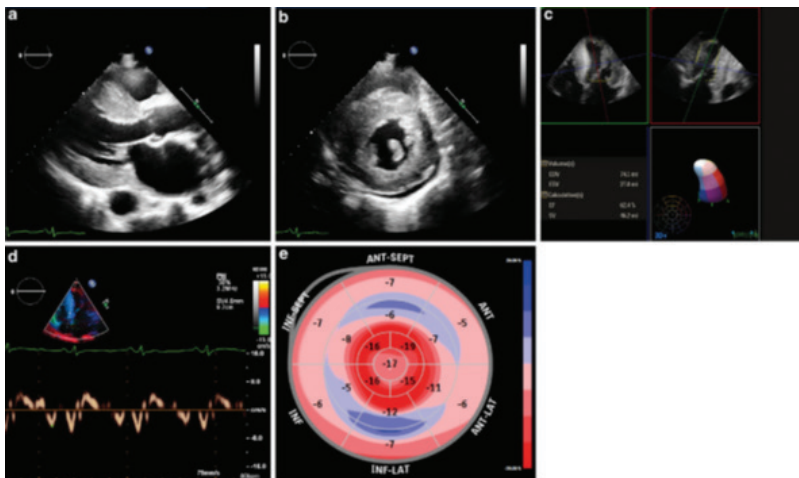


Рисунок 4. Эхокардиография при амилоидозе сердца. а–б Гранулярная структура стенок левого желудочка с выраженной гипертрофией, наличие перикардального выпота. Фракция выброса левого желудочка сохранена (с), продольное движение перегородки по данным тканевой доплерографии снижено (d). Анализ продольной деформации в трех апикальных плоскостях демонстрирует характерное снижение деформации в средних и базальных сегментах в сравнении с сохранной апикальной деформацией («бычий глаз») (е)

МРТ сердца с контрастированием гадолинием

Картина амилоидоза сердца при МРТ имеет характерные особенности. При отсроченном контрастировании определяется циркулярное субэндокардиальное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ, а также в некоторых случаях правого желудочка и обоих предсердий (Рисунок 5).

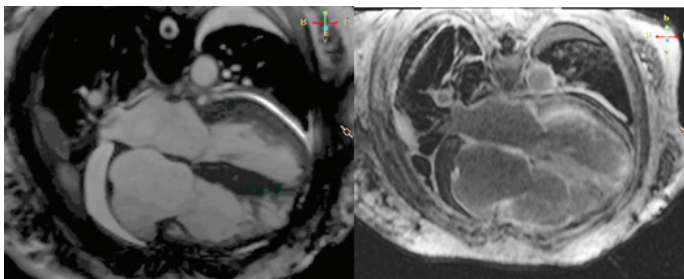


Рисунок 5. А - кино-МРТ, определяется гипертрофия миокарда ЛЖ. Б - отсроченное контрастирование, циркулярное субэндокардиальное контрастирование миокарда ЛЖ и ПЖ.

Далее изложены те методы диагностики, которые относятся к неинвазивному диагностическому этапу, и которые могут приблизить врача к определению типа амилоидоза.

Лабораторная диагностика

С целью исключения моноклональной дискразии и постановки диагноза AL-амилоидоза проводят электрофорез белков с иммунофиксацией сыворотки крови и мочи на наличие свободных цепей иммуноглобулинов. Чувствительность теста на определение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи составляет 99%. Важно подчеркнуть, что электрофорез белков сыворотки крови и мочи всегда должен сопровождаться иммунофиксацией для увеличения чувствительности исследования. При интерпретации низкого уровня аномальных моноклональных антител или средних значений соотношения каппа/лямбда цепей могут быть ложноотрицательные и ложноположительные результаты, поскольку у пациентов с ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уменьшается почечный клиренс поликлональных СЛЦ и возрастает их сывороточная концентрация. Соотношение СЛЦ также изменяется по мере снижения СКФ, но также зависит от проводимого теста на выявление легких цепей иммуноглобулинов [Free light тест (Binding Site) или N latex тест (Siemens)]. При использовании N latex теста соотношение легких цепей иммуноглобулинов уменьшается по мере снижения СКФ, однако до сих пор не установлено соответствие соотношения СЛЦ и СКФ. С другой стороны, при применении чаще используемого теста Free light, соотношение СЛЦ увеличивается по мере снижения СКФ, и соотношение в пределах 0,37 – 3,1 считается нормальным значением у пациентов с ХБП. Референсные значения, применяемые согласно тяжести ХБП отсутствуют. У пациентов с умеренной ХБП (снижение СКФ <45 мл/мин/1,73м² по формуле СКД-EPI) в сочетании с отрицательными результатами при проведении электрофореза сыворотки крови/мочи с иммунофиксацией и с соотношением СЛЦ до 2.0 может быть рассмотрено как вариант нормы. Следовательно в ряде случаев может потребоваться консультация гематолога.

Кроме того, обязательно определение уровня NT-proBNP и тропонина в сыворотке крови, повышение которых помогает не только в диагностике, но и в мониторинге эффективности лечения.

К лабораторным методам исследования относится и генетическое исследование, актуальное для диагностики ATTR-m типа. Это исследование позволяет выявить наличие мутации в гене транстиретина с целью дифференциальной диагностики генетических и «диких» форм ATTR амилоидоза. Чрезвычайно важна роль этого исследования для выявления мутаций у родственников пациента с целью ранней диагностики ATTR-m и разработки индивидуальной программы наблюдения за ними.

Сцинтиграфия миокарда

Выполнение сцинтиграфии миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП) рекомендуется для неинвазивной верификации АТТР-амилоидоза у пациентов с имеющимися характерными признаками амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ и/или МРТ. Исследование проводится с одним из следующих РФП: ^{99m}Tc -пирофосфат (РҮР, наиболее доступен в России), ^{99m}Tc -метилен-дифосфонат (МДР), ^{99m}Tc -гидрокси-метилен-дифосфонат (НДР) и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбокисловая кислота (ДРД), используемых в основном в Европе. Интенсивное накопление этих РФП в миокарде специфично для АТТР-амилоидоза, при AL-амилоидозе оно отмечается лишь у трети пациентов и характеризуется меньшей интенсивностью включения. Механизм такой избирательности до конца не изучен, ее можно частично объяснить различным количеством ионов кальция, доступных для связывания с РФП у этих двух типов амилоида.

Сцинтиграфическое исследование должно включать в себя прицельное планарное исследование и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) сердца через 2-3 часа после инъекции РФП. При планарном исследовании в передней проекции оценивается отношение интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне, значение ≥ 1.5 является характерным для АТТР-амилоидоза. Томографическое исследование необходимо для подтверждения накопления РФП в миокарде, а не в полостях сердца, при этом рекомендуется совмещение с данными КТ (ОЭКТ/КТ) для более точной локализации. Оценка интенсивности накопления РФП в миокарде выполняется по шкале Perugini: Grade 0 – отсутствие накопления в миокарде, Grade 1 – видимое накопление, его интенсивность ниже, чем в костных структурах, Grade 2 – интенсивность накопления сравнима с костными структурами, Grade 3 – интенсивность накопления выше, чем в костных структурах. Grade 2-3 является характерным для АТТР-амилоидоза (Рисунок 6).

Согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца (Dorbala et al., 2019) у пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ/МРТ, Grade 2/3 по данным ОЭКТ и без клональных аномалий диагноз АТТР-амилоидоза может считаться установленным без проведения биопсии.

Золотым стандартом в диагностике и типировании амилоидоза являются инвазивные диагностические методики. Их проведение необходимо при сомнительных результатах лабораторной диагностики и сцинтиграфии. Так, например, при отрицательном результате сцинтиграфии и отсутствии аномальных моноклональных антител или при обоюдодоположительных результатах этих исследований

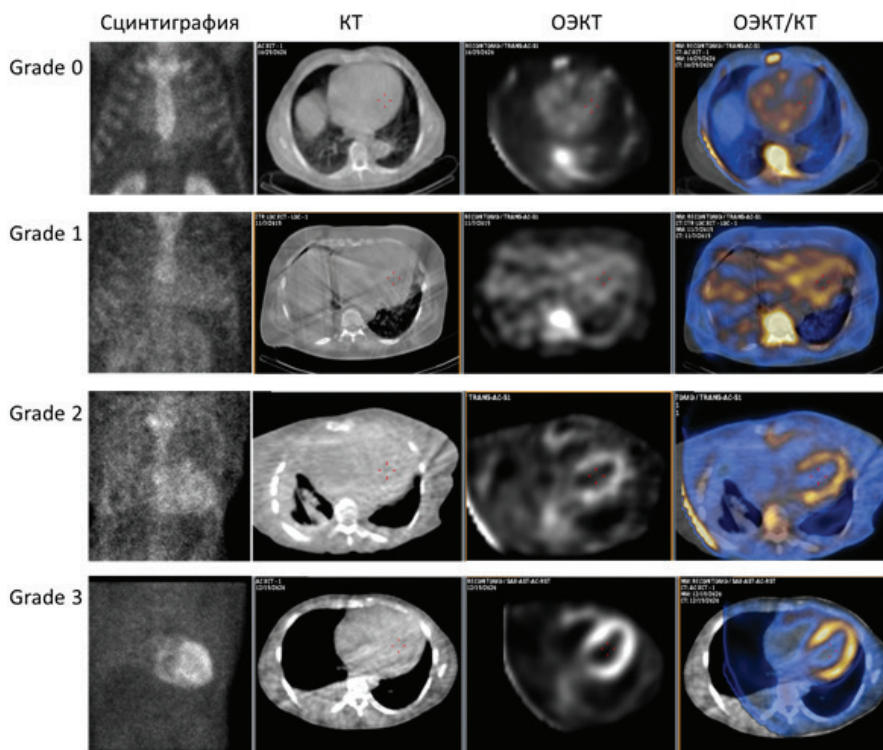


Рисунок 6. Варианты накопления остеотропного РФП в сердце при проведении сцинтиграфии миокарда в целях диагностики амилоидоза. Grade 2-3 является характерным для ATTR-амилоидоза.

следует рассматривать проведение биопсии пораженного органа (при АК это эндомикардиальная биопсия) или подкожно-жировой клетчатки с последующими исследованиями. При проведении эндомикардиальной биопсии обнаруживаются отложения амилоида после окрашивания Конго-красным. Для типирования амилоидоза золотым стандартом является метод масс-спектрометрии, иммуногистохимическое исследование или иммуноэлектронная микроскопия. Однако существуют технические трудности для рутинного их применения.

Алгоритм диагностики АК представлен на рисунке 7.

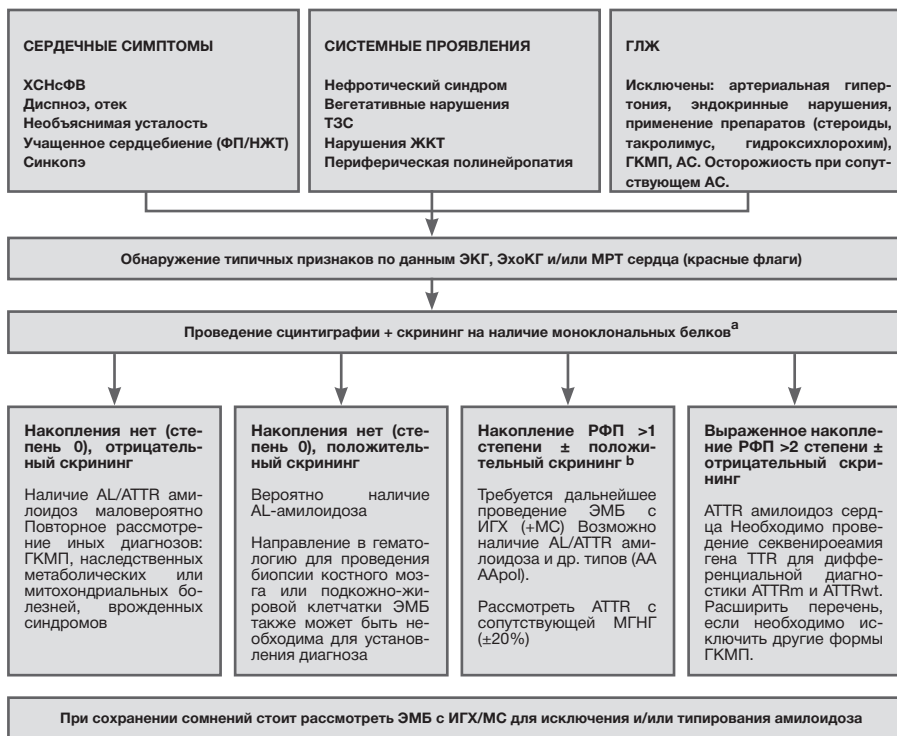


Рисунок 7. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца.

^а исследование сыворотки крови на наличие свободных легких цепей, исследование сыворотки крови/мочи с последующей иммунофиксацией

^б по системе Перуджини степень 1 или 2 при отсутствии/наличии положительного скрининга на AL-амилоидоз, степень 3 при положительном скрининге на AL-амилоидоз

ХСНсФВ: хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; ФП: фибрилляция предсердий; НЖТ: наджелудочковая тахикардия; ТЗС: туннельный запястный синдром; ЖКТ: желудочно-кишечный тракт; ГЛЖ: гипертрофия левого желудочка; ГКМП: гипертрофическая кардиомиопатия; АС – аортальный стеноз; ЭКГ: электрокардиография; ЭхоКГ: эхокардиография; МРТ: магнитно-резонансная томография; AL: амилоидоз, ассоциированный с синтезом свободных легких цепей иммуноглобулинов; ATTR: транстиретиновый амилоидоз; ATTRwt: транстиретиновый амилоидоз дикого типа; ATTRm: транстиретиновый амилоидоз генетический; AA: амилоидоз, ассоциированный с синтезом амилоидного А-протеина; AApoI: амилоидоз, ассоциированный с синтезом аполипопротеина AI; ЭМБ: эндомиокардиальная биопсия; ИГХ: иммуногистохимическое исследование; МС: масс-спектрометрия; МГНГ: моноклональная гаммапатия неясного генеза; TTR: транстиретин

Контрольные вопросы и задания

1. Определите две стратегии диагностики амилоидоза
2. Опишите особенности сбора анамнеза у пациентов с амилоидной кардиопатией.
3. Какие инструментальные исследования применяются для постановки диагноза АК?
4. Перечислите клинические и лабораторные «красные флаги», которые могут наталкивать клинициста на мысль о наличии амилоидоза.
5. Перечислите клинические, лабораторные и инструментальные «красные флаги», которые могут наталкивать клинициста на мысль о наличии АК
6. Опишите особенности ЭхоКГ картины у пациента с АК.
7. Опишите особенности МРТ картины у пациента с АК.
8. Какова роль сцинтиграфии миокарда в диагностике АК? и какого именно типа АК?
9. Дайте оценку лабораторной диагностике АК.
10. Какова роль определения натрийуретических пептидов и тропонина в диагностике АК?
11. Опишите алгоритм диагностики АК.

ГЛАВА 3. ЛЕЧЕНИЕ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОПАТИИ

В лечении АК можно выделить две стратегии: симптоматическое лечение и специфическое лечение (проведение болезнь-модифицирующей терапии), направленное на прекращение или замедление отложения амилоида.

3.1 Симптоматическая терапия

При развитии **явлений ХСН** необходим жесткий контроль за питьевым режимом и гидробалансом, пациентам необходимо рекомендовать ограничение поваренной соли. При появлении отечного синдрома показана терапия петлевыми диуретиками согласно имеющимся рекомендациям по лечению ХСН. К сожалению, даже при сниженной ФВ ЛЖ специфичность изменений гемодинамики требует отмены бета-блокаторов, ИАПФ/АРА/АРНИ. Трансплантация сердца и имплантируемые устройства искусственного кровообращения также имеют ряд существенных ограничений и могут рассматриваться в каждом отдельном случае.

Существует и специфика и в назначении **антиаритмической терапии**. Фибрилляция предсердий является частым осложнением АК, поскольку рестриктивные нарушения и высокое внутрижелудочковое давление приводит к дилатации левого предсердия, данные гемодинамические изменения поддерживаются и отложением амилоида в ткани предсердий. Желудочковые нарушения ритма также нередки у пациентов с АК. Препаратом выбора для антиаритмической терапии

является амиодарон. Удержание синусового ритма при ФП предпочтительно для таких пациентов, однако электрическая кардиоверсия сопряжена с высоким риском осложнений, а данные по катетерным методам лечения у пациентов с амилоидоза противоречивы. Также следует с особой осторожностью применять дигоксин у пациентов с тахиформами ФП/ТП. Рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора только в качестве вторичной профилактики, причем применение трансвенозного кардиовертера-дефибриллятора предпочтительнее имплантации подкожного.

При появлении нарушений проводимости показания к имплантации электрокардиостимулятора являются классическими. Также классическими остаются показания и для ресинхронизирующей терапии только при условии высокого ожидаемого процента стимуляции.

- При высоком риске – терапия согласно рекомендациям
- Антикоагулянтная терапия (АКТ) при фибрилляции предсердий, в некоторых случаях стоит рассмотреть АКТ при синусовом ритме
- АКТ проводится вне зависимости от риска по шкале CHADS-VASC.

При АТТРwt может развиваться аортальный стеноз, причем тяжелая степень стеноза может значимо ухудшать прогноз пациентов. Вариантом проведения оперативного лечения в данном случае следует рассматривать транскатетерное протезирование аортального клапана. Вместе с тем следует учитывать, что сочетание АТТР амилоидоза и аортального стеноза значительно увеличивает риск развития атриовентрикулярной блокады, требующей имплантации ЭКС.

3.2 Болезнь-модифицирующая терапия

Данный вид терапии зависит от типа амилоидоза, именно поэтому крайне важно не просто поставить диагноз амилоидоза, но и провести его типирование.

AL-амилоидоз

Лечение AL-амилоидоза – задача мультидисциплинарной бригадой во главе с гематологом-онкологом. Лечение такого пациента должно проходить в специализированном гематологическом стационаре. Основой лечения AL-амилоидоза является элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга. После достижения гематологической ремиссии проводят противорецидивное лечение в течение не менее 12 месяцев. Терапией первой линии являются комбинированные схемы на основе бортезомиба, например, трехкомпонентная схема: бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно или подкожно (1, 5, 8 и 11-й дни цикла), мелфалан 0,15 мг/кг внутрь (с 1-го по 4-й день) и дексаметазон 20 мг/сут внутрь (1, 5, 8 и 11-й дни). Не менее эффективна схема терапии мелфаланом (внутри

0,15 мг/кг с 1-го по 4-й день) и дексаметазоном (внутрь 20 мг/сут в дни 1-4, 9-12 и 17-21) каждые 4-6 недель. У тяжелых больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью может применяться схема терапии мелфаланом (внутрь 0,15 мг/кг с 1-го по 4-й дни) и преднизолоном (0,8 мг/кг с 1-го по 7-й день). Кардиолог должен осуществлять кардиологический контроль во время проведения химиотерапии.

AA-амилоидоз

Целью терапии AA-амилоидоза является подавление продукции белка-предшественника SAA. Это достигается путем лечения основного заболевания, назначением противовоспалительных средств. Это позволяет уменьшить клинические проявления и предотвратить прогрессирование заболевания. Критерием эффективности является нормализация маркеров воспаления.

Специфическая противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия зависит от основной причины заболевания. Существуют различные схемы приема ингибиторов ФНО- α , ингибиторов ИЛ-6, колхицина, иммуносупрессоров.

ATTR-амилоидоз

Появившиеся в настоящее время новые терапевтические возможности могут кардинально изменить судьбу пациента. Болезнь-модифицирующая терапия должна быть начата на ранних стадиях развития неврологических и кардиологических проявлений поскольку на данной стадии она максимально эффективна. Этот вид терапии приводит к уменьшению мутировавшего (трансплантация печени) и общего транстиретина (генетические сайленсеры: патисиран, инотерсен, вутрисиран, TTR-LRx) или стабилизирует циркулирующие молекулы транстиретина (стабилизаторы: тафамидис, дифлунисал, акорамидис), предотвращая их диссоциацию или расщепление на амилоидогенные фрагменты. Большинство препаратов в настоящее время проходят стадию клинических испытаний. Кроме того, в настоящее время ведется научная работа по созданию веществ, действие которых направлено на удаление амилоидных фибрилл. В ближайшее время в нашей стране будет возможно применение препарата тафамидис, который является стабилизатором транстиретина. Впервые тафамидис в дозе 20 мг был применен для лечения полинейропатии у пациентов с ATTR-амилоидозом. В дальнейшем этот препарат стал применяться у пациентов с АК, однако доза предлагаемая к применению выше – 80 мг (эквивалентно 61 мг). Назначение тафамидиса может быть рассмотрено у пациентов как с наследственным типом ATTRv, так и с «диким типом» ATTRwt, но со значительной ожидаемой продолжительностью жизни. Возможности к применению генетических сайленсеров (патисиран или инотерсен),

применяемых только при развитии сочетания ATTRv полинейропатии и кардиопатии, в нашей стране в настоящее время нет.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие стратегии существуют в лечении АК?
2. Дайте понятие болезнь-модифицирующая терапия.
3. Какие особенности симптоматической терапии АК?
4. Опишите болезнь –модифицирующую терапию AL амилоидоза.
5. Опишите болезнь –модифицирующую терапию ATTR амилоидоза.
6. Опишите болезнь –модифицирующую терапию AA амилоидоза.
7. Назовите препараты применяемые для специфического лечения ATTR амилоидоза, какая существует разница в данном виде терапии у пациентов ATTRv и ATTRwt.

ГЛАВА 4. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Диагностика амилоидоза, его лечение и дальнейшее динамическое наблюдение является сложной задачей, требующей взаимодействия между специалистами разных специальностей (кардиологов, гематологов, неврологов, нефрологов). Существует объективная сложность в проведении высокотехнологичных диагностических исследований таких как биопсия, масс-спектрометрия, иммуногистохимический анализ. Следовательно наилучшей стратегией лечения пациентов с амилоидозом является «веерная модель» или модель сети специалистов и центров, обладающих теми или иными диагностическими возможностями.

С целью динамического наблюдения проводят ЭКГ, ЭКГ-ХМ, ЭхоКГ, пациенты заполняют опросники качества жизни, проходят тест 6-мин ходьбы, кроме того кроме стандартных анализов крови и мочи, проводится анализ на NT-pro-BNP, тропонина.

Для бессимптомных пациентов, носителей мутации в гене транстиретина также предусмотрен график проведения диспансерных мероприятий. Схема наблюдения представлена в таблице.

Диспансерное наблюдение проводится с целью мониторинга прогрессирования заболевания.

При AL-амилоидозе возможно контролировать амилоидогенез, измеряя концентрацию свободных легких цепей в крови, а у пациентов с ATTR амилоидозом возможно измерение концентрации в плазме транстиретина, что более пробле-

матично в условиях клинической практики. Тем не менее, сывороточный транстиретин может применяться с целью определения прогноза у пациентов АК генеза ATTRwt.

При ATTR амилоидозе предлагается оценивать следующие показатели по группам, которые помогут выявить прогрессирование заболевания:

1. Клинические и функциональные проявления

- Частота госпитализаций, связанная с ХСН
- ФК ХСН
- Качество жизни
- Физическая активность

2. Биомаркеры и лабораторные маркеры:

- NT-proBNP
- Тропонин
- Методы стадирования

3. Визуализирующие методики

- ЭхоКГ
- ЭКГ и ЭКГ-ХМ
- МРТ сердца (T1-картирование)
- Сцинтиграфия

Установлено, что ухудшение по одному из перечисленных признаков не является достаточным для установления прогрессирования заболевания. Как минимум, ухудшение по одному признаку в каждой из трех групп требуется для подтверждения прогрессирования заболевания.

К критериям прогрессирования ATTR АК:

1. Клинические и функциональные критерии

- Увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСН в 6месячный период
- Увеличение ФК ХСН в 6-и месячный период
- Ухудшение качества жизни (Канзасский опросник 5-10 баллов/Опросник по здоровью EQ-5D 10%) в 6-12месячный период
- Снижение толерантности к физическим нагрузкам (уменьшение расстояния на 30-40 метров по данным 6MTX каждые 6 месяцев)

2. Биомаркеры и лабораторные маркеры:

- Увеличение на 30% уровня NT-proBNP (>300 пг/мл)
- Увеличение на 30% уровня тропонина

При оценке уровня тропонина и NT-proBNP следует учитывать коморбидность пациентов и в первую очередь почечную функцию, что может исказить результат.

3. Визуализирующие методики

- Увеличение толщины стенок ЛЖ на 2 мм, ухудшение степени диастолической дисфункции, уменьшение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$, уменьшение ≥ 5 мл УО, увеличение $\geq 1\%$ (GLS)
- Манифестация нарушений проводимости сердца

Следует помнить, что прогрессирование заболевания не является причиной для отмены болезнь-модифицирующей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амилоидоз сердца является чрезвычайно актуальной проблемой современного российского здравоохранения. Сложная диагностика и крайне неблагоприятный прогноз в случае отсутствия специфического лечения требует разработки четких критериев диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевыми факторами успешности дальнейшего лечения являются ранняя диагностика амилоидной кардиомиопатии и определение типа белка-предшественника амилоида. Использование неинвазивной стратегии в диагностике АК снижает необходимость в проведении инвазивных и дорогостоящих процедур, тем самым сокращает время пути от первичного обращения пациента до постановки правильного диагноза. Это принципиально важно, поскольку эффективность специфической терапии выше на ранних стадиях заболевания.

Учитывая тот факт, что диагностический и дифференциально-диагностический поиск требуют высокой квалификации экспертов различных специальностей, для решения данного вопроса в зарубежных странах созданы так называемые центры амилоидоза. В большинстве случаев они располагаются на базе университетских больниц и организованы по проектному типу (подключение специалистов по запросу). Основным критерием успешности проведения лечебно-диагностических мероприятий является с одной стороны настороженность специалистов первичного звена, а с другой – поток пациентов, у которых уже проведены первые этапы обследования на возможное наличие амилоидоза сердца.

В июне 2021 г на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России создан первый в нашей стране экспертный центр по амилоидозу сердца. В его деятельности принимают участие сотрудники следующих структурных подразделений: отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, отдел ультразвуковых методов исследования, отдел томографии, отдел радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, отдел нейрогуморальных и иммунологических исследований, патологоанатомическое отделение, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, отдел сердечно-сосудистой хирургии.

Основными задачами центра являются: оказание специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с транстриетиновой амилоидной кардиомиопатией, проведение дифференциальной диагностики различных форм амилоидоза сердца с выявлением белка-предшественника амилоида, проведение телемедицинских консультаций пациентов с подозрением на амилоидоз сердца, проведение научных исследований по вопросам диагностики и дифференциальной диагностики амилоидоза сердца.

Задачи и функции экспертного центра вытекают из имеющегося в настоящее время факта того, что лечение AL-амилоидоза проводится практически эквивалентно схемам высокодозовой химиотерапии плазмаклеточных дискразий и как

с клинической, так и с административно-финансовой точек зрения эти пациенты (даже с преимущественно кардиологической симптоматикой) аккумулируются в учреждениях, оказывающих помощь по направлению «гематология».

Пациенты же с любыми формами транстиретинового амилоидоза могут и должны получать лечебно-диагностическую помощь в учреждениях кардиологического профиля.

Именно поэтому одним из основных или решающих факторов успешности терапии амилоидоза сердца является правильный отбор и сортировка пациентов с различными формами амилоидоза сердца,

В приложениях 1-3 объединены клинические и диагностические признаки, позволяющие составить единую картину о возможности наличия у пациента амилоидоза сердца и целесообразности его направления в экспертный центр для проведения углубленного обследования и назначения специфического лечения. Направление в экспертный центр по амилоидозу сердца при ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России возможно только в случае положительного ответа на все пункты чек-листа (Приложение 3). При возникновении каких-либо сложностей или неясности имеющихся данных проводится телемедицинская консультация с последующим решением вопроса о возможности госпитализации пациента в экспертный центр.

Контрольные вопросы и тестовые задания, сформулированные по каждому из разделов учебного пособия, отражают ключевые положения данной темы и способствуют не только закреплению пройденного материала, но и представлений об обсуждаемых в пособии патологических процессах.

Лучшему усвоению материала способствуют представленные в пособии таблицы и рисунки.

Авторы надеются, что представленное вашему вниманию пособие содержит новые и полезные сведения для широкого круга практических врачей, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

ИНСТРУКЦИЯ: выберите правильный ответ:

1. Назовите специфическое свойство амилоида.

- А. Способность накапливаться в тканях органов.
- Б. Способность к двойному лучепреломлению, дихроизм.
- В. Нерастворимость фибриллы.
- Г. Способность связываться со специфическими рецепторами.

2. Основным этиологическим фактором развития AL-амилоидоза является:

- А. Формирование наследуемого мутантного гена.
- Б. Синтез острофазных белков в значительных количествах в ответ на воспаление.
- В. Нарушение синтеза транстретина печенью.
- Г. Формирование аномального клона плазматических клеток, синтезирующих аномальные иммуноглобулины

3. Основным этиологическим фактором развития ATTRwt является:

- А. Формирование наследуемого мутантного гена.
- Б. Синтез острофазных белков в значительных количествах в ответ на воспаление.
- В. Нарушение синтеза транстретина печенью.
- Г. Формирование аномального клона плазматических клеток, синтезирующих аномальные иммуноглобулины

4. К сердечным проявлениям амилоидоза не относят:

- А. Одышка
- Б. Перебои в работе сердца
- В. Отеки нижних конечностей
- Г. Боль за грудиной, в области сердца
- Д. Синкопальные состояния

5. Назовите признаки, при наличии которых необходимо заподозрить наличие амилоидной кардиомиопатии

- А. Утолщение миокарда >12 мм по данным эхокардиографии при отсутствии анамнеза артериальной гипертонии, гипертрофической кардиомиопатии и иных причин
- Б. Стойкое повышение концентрации NT-proBNP, тропонинов

- В.** Низкий вольтаж комплексов по данным ЭКГ
- Г.** Склонность к гипотонии при ранее существовавшей гипертонии или нормотонии
- Д.** Все вышеперечисленные

6. К методам инвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии относится:

- А.** Эндомиокардиальная биопсия.
- Б.** Коронароангиография.
- В.** Сцинтиграфия миокарда.
- Г.** Магнитно-резонансная томография.
- Д.** Эхокардиография.

7. Выберите метод исследования, позволяющий подтвердить диагноз транстретинового амилоидоза, наследственную форму.

- А.** Сцинтиграфия миокарда.
- Б.** Генетическое исследование.
- В.** Электрофорез белков с иммунофиксацией сыворотки крови и мочи.
- Г.** Эндомиокардиальная биопсия.
- Д.** Иммуноэлектронная микроскопия.

8. Пациент 50 лет с жалобами на одышку, быструю утомляемость, отеки нижних конечностей до колен с обеих сторон. При аускультации легких – влажные хрипы в нижних отделах легких. АД 80/50 мм рт ст, ЧСС 75 уд/мин. По данным инструментальных исследований диагностирована амилоидная кардиомиопатия с развитием явлений ХСН. Назовите группу или группы препаратов, применяемые для симптоматической терапии.

- А.** Петлевые диуретики
- Б.** иАПФ/АРА/АРНИ, бета-блокаторы, петлевые диуретики
- В.** иАПФ/АРА/АРНИ, петлевые диуретики
- Г.** иАПФ/АРА/АРНИ, бета-блокаторы
- Д.** Стабилизатор молекул транстретина.

9. С какой целью проводится типирование амилоидоза?

- А.** Сбор статистических данных.
- Б.** Необходимости в типировании амилоидоза нет.
- В.** Назначение соответствующей типу амилоидоза схемы терапии.
- Г.** Клинический интерес.
- Д.** По желанию пациента.

10. Терапия AL-амилоидоза проводится:

- А. Амбулаторно в поликлинике.
- Б. Врачом-кардиологом в кардиологическом стационаре.
- В. Гематологом-онкологом в кардиологическом стационаре.
- Г. В домашних условиях.
- Д. Мультидисциплинарной бригадой во главе с гематологом-онкологом в гематологическом стационаре.

11. Основной терапии AL-амилоидоза является:

- А. Химиотерапия.
- Б. Терапия иАПФ/АРА/АРНИ, бета-блокаторами, петлевыми диуретиками.
- В. Иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия.
- Г. Терапия стабилизаторами молекул транстиретиона.
- Д. Не существует эффективной схемы терапии, позволяющей замедлить прогрессирование заболевания.

12. В качестве терапии ATTR-амилоидоза в Российской Федерации применяется:

- А. Химиотерапия.
- Б. Терапия иАПФ/АРА/АРНИ, бета-блокаторами, петлевыми диуретиками.
- В. Иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия.
- Г. Терапия стабилизаторами молекул транстиретиона.
- Д. Не существует эффективной схемы терапии, позволяющей замедлить прогрессирование заболевания.

13. Доза тафамидиса, применяемая у пациентов с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией.

- А. 5 мг.
- Б. 20 мг.
- В. 100 мг.
- Г. 1000 мг.
- Д. 80 мг (эквивалентно 61 мг).

14. Для подтверждения диагноза амилоидоза наиболее эффективна биопсия:

- А. Слизистой оболочки прямой кишки.
- Б. Почки.
- В. Пораженного органа.
- Г. Слюнных желез губ.
- Д. Подкожно-жировой клетчатки.

15. Рекомендовано проведение эндомикардиальной биопсии в следующем случае:

А. При отрицательном результате сцинтиграфии и отсутствии аномальных моноклональных антител или при обоюдоположительных результатах этих исследований

Б. У каждого пациента необходимо рассматривать возможность проведения эндомикардиальной биопсии, вне зависимости от проведенных исследований

В. При положительном результате сцинтиграфии и при отсутствии аномальных иммуноглобулинов.

Г. При отрицательном результате сцинтиграфии и при наличии аномальных иммуноглобулинов.

Д. Ни один из перечисленных вариантов.

16. К группе генетических сайленсеров относится:

А. Мелфалан.

Б. Патисиран.

В. Бортезамид.

Г. Дифлунисал.

Д. Тафамидис.

17. К клиническим и функциональным критериям прогрессирования амилоидной кардиомиопатии относятся:

А. Манифестация нарушений проводимости сердца.

Б. Уменьшение проходимого расстояния на 50 метров по результатам теста шестиминутной ходьбы в шестимесячный период.

В. Уменьшение ФВ ЛЖ на 5% и более.

Г. Ухудшение общего самочувствия.

Д. Увеличение концентрации NT-proBNP на 30% и более.

18. Какие визуализирующие методы исследования могут применяться для диспансерного наблюдения пациента с амилоидной кардиомиопатией?

А. Электрокардиография.

Б. Эхокардиография

В. Сцинтиграфия.

Г. Все перечисленные.

Д. Магнитно-резонансная томография.

ЭТАЛОННЫЕ ОТВЕТЫ

№ теста	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ответ	Б	Г	В	Г	Д	А	Б	А	В

№ теста	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Ответ	Д	А	Г	Д	В	А	Б	Б	Г

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C., Adler Y. et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554-1568.

2. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, Nativi-Nicolau J, Obici L, Rapezzi C, Sekijima Y, Elliott PM. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2021 Apr 29;10.1002/ejhf.2198. doi: 10.1002/ejhf.2198. Epub ahead of print. PMID: 33915002; PMCID: PMC8239846.

3. Ando Y., Coelho T., Berk J. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31-52.

4. Devesa A, Cambor Blasco A, Pello Lázaro AM, Askari E, Lapeña G, Gómez Talavera S, Taibo Urquía M, Rodríguez Olleros C, Tuñón J, Ibáñez B, Aceña Á. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail.* 2021 May 8. doi: 10.1002/ehf2.13360. Epub ahead of print. PMID: 33963812.

5. Ruberg F., Grogan M., Hanna M. et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *JACC* 2019 73;22:2872-91.

6. Nativi-Nicolau J, Sarswat N, Fajardo J, Finkel M, Abdulsattar Y, Castaño A, Klein L, Haddad-Angulo A. Best Practices in Specialized Amyloidosis Centers in the United States: A Survey of Cardiologists, Nurses, Patients, and Patient Advocates. *Clin Med Insights Cardiol.* 2021 May 29;15:11795468211015230. doi: 10.1177/11795468211015230. PMID: 34104028; PMCID: PMC8165818.

7. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фарм тер* 2020 (1): 13-24.

8. Maurer M., Bokhari S., Dami T. et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135(14):1357-1377.

9. Gonzalez-Lopez E., Lopez-Sainz A., Garcia-Pavia P. et al. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(11):991-1004.

10. Lane T., Fontana M., Martinez-Naharro A. et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2019;140:16-26.

11. Donnelly J., Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Clin J Med* 2017;84(12 suppl 3):12-26.

12. Mohammed E., Mirzoyev S., Edwards W. et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):113-122.

13. Pinney J., Whelan C., Petrie A. et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000098.

14. Jacobson D., Gorevic P., Buxbaum J. A homozygous transthyretin variant associated with senile systemic amyloidosis: evidence for a late-onset disease of genetic etiology. *Am J Hum Genet.* 1990;47:127-136.

15. Rowczenio D., Noor I., Gillmore J., et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat.* 2014;35:E2403-E2412.

16. Benson M. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*2003;17:909-927.

17. Quarta C., Buxbaum J., Shah A., et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med.* 2015;372:21-29.

18. Gonzales-Lopez E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-2594.

19. Sperry B., Reyes B., Ikram A. et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2040-2050.

20. Nakagawa M., Sekijima Y., Yazaki M. et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016 23(1):58-70.

21. 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(2):126-138.

22. Fontana M., Banyersad S., Treibel T., et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:157-165.

23. Maurer MS. Noninvasive identification of ATTRwt cardiac amyloid: the reemergence of nuclear cardiology. *Am J Med.* 2015;128:1275-1280.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Основные клинические проявления, вызывающие подозрение на наличие определенного варианта амилоидоза сердца

Сердечно-сосудистая система	Одышка, отеки, тахикардия, утомляемость (признаки ХСН), рефрактерные к стандартной фармакотерапии (AL, ATTRwt, ATTRv) Аортальный стеноз, особенно низкий градиент при low-flow варианте (ATTRwt) Правожелудочковая недостаточность (AL) Нарушения проводимости сердца (ATTRwt)
Нервная система	Двусторонний синдром запястного канала (ATTRwt, ATTRv) Стеноз поясничного отдела позвоночника (ATTRwt, ATTRv) Периферическая полинейропатия (AL, ATTRv) Ортостатическая гипотензия (AL, ATTRv)
Почки	Протеинурия (AL) Почечная недостаточность (AL)
Желудочно-кишечный тракт	Потеря веса (AL) Тошнота/раннее насыщение (AL) Диарея/запор (AL)
Другие проявления	Спонтанный разрыв бицепса (ATTRwt, ATTRv)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Основные результаты исследований, вызывающие подозрение на наличие амилоидоза сердца (не способны определить белок-предшественник)

ЭКГ	<p>Низкий вольтаж комплексов QRS (отведения от конечностей)</p> <p>Псевдоинфарктные изменения</p> <p>Утолщение стенок по данным ЭхоКГ + низкий вольтаж комплексов QRS</p>
ЭхоКГ	<p>Концентрическое утолщение стенок ЛЖ</p> <p>Утолщение стенок ПЖ</p> <p>Выпот в перикарде</p> <p>Сохранная продольная деформация верхушечных сегментов (“apical sparing”)</p>
МРТ	<p>Диффузное субэндокардиальное позднее контрастное усиление</p> <p>Удлинение времени T1-релаксации</p> <p>Увеличение фракции экстрацеллюлярного объема</p>
Лабораторные методы исследования	<p>Высокий, иногда экстремально высокий уровень мозговых натрийуретических пептидов (в особенности NT-proBNP)</p> <p>Стойкое повышение тропонина (не связанное с ОКС)</p> <p>Аномальное значение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (дифференциальный диагноз AL и ATTR)</p> <p>Положительный результат электрофореза белков сыворотки крови/мочи с иммунофиксацией (дифференциальный диагноз AL и ATTR)</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Чек-лист направления пациента на обследование в экспертный центр амилоидоза при ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Возраст пациента старше 18 лет

Наличие клинических симптомов, позволяющих заподозрить амилоидоз сердца

Утолщение стенок миокарда левого желудочка более 1,3 см

Отсутствие плазматочной дискразии (отрицательные результаты иммунофиксации белков сыворотки крови/мочи и определения в крови концентрации свободных легких цепей)

Ожидаемая продолжительность жизни пациента более 2 лет

Отсутствие у пациента тяжелых когнитивных нарушений

Терещенко Сергей Николаевич,
Насонова Светлана Николаевна,
Жиров Игорь Витальевич,
Саидова Марина Абдулатиповна,
Аншелес Алексей Аркадьевич,
Шария Мераб Арчилъевич,
Стукалова Ольга Владимировна,
Устюжанин Дмитрий Владимирович,
Сергиенко Владимир Борисович,
Терновой Сергей Константинович,
Бойцов Сергей Анатольевич

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА

Подписано в печать: 18.10.2021
Печ. л. 1.6 л
Заказ № 46/387-08

Формат 60×84 1/16
Тираж: 100 экз

ISBN 978-5-6047258-0-1



9

785604

725801

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

3^я Черепковская ул, д. 15а, Москва, 121552
Электронный адрес www.cardioweb.ru
E-mail: info@cardio.ru



9 785604 725801