

УДК 616.12.-097-06-008.9

О. О. БУТКО

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Амілоїдоз серця

Резюме

У статті висвітлені останні наукові дані щодо клініки, діагностики та сучасного лікування амілоїдозу серця. Особлива увага приділена особливостям клінічного перебігу та відмінності в діагностиці й лікуванні різних типів серцевого амілоїдозу, насамперед AL-амілоїдозу та транстиретинового амілоїдозу. Висвітлені найсучасніші діагностичні тести, які застосовуються задля виявлення захворювання, та нові лікувальні засоби, які можуть бути застосовані для різних типів амілоїдозу.

Ключові слова: амілоїдоз серця, серцева недостатність, AL-амілоїдоз, TTR-амілоїдоз

Амілоїдози – це родина захворювань, при яких неправильно згорнуті білки-попередники агрегують з утворенням амілоїду та відкладаються в тканинах організму.

Дуже серйозною, але недостатньо розпізнаною формою цього захворювання є серцевий амілоїдоз (СА), при якому амілоїд відкладається у позаклітинному просторі міокарда, що призводить до потовщення та збільшення жорсткості стінок шлуночків із розвитком серцевої недостатності (СН) та порушень серцевого ритму. Розвинутий амілоїдоз серця фізіологічно характеризується як рестриктивна кардіоміопатія.

Основні етіологічні типи серцевого амілоїдозу

Сімейний або варіантний транстиретиновий (ATTRv, hATTR або ATTRm,) пов'язаний з мутаціями гена транстиретину (TTR);

Дикий тип транстиретинового амілоїдозу (ATTRwt), у людей похилого віку, спричинений віковим відкладанням амілоїду, що утворюється з нормального білка транстиретину, який транспортує тироксин та ретинол.

Первинний (ALтип, амілоїдоз легких ланцюгів імуноглобуліну) – часто супроводжує мієломну хворобу;

Вторинний (AAтип), викликається відкладанням сироваткового амілоїду А, який є запальним білком, що утворюється в умовах хронічного запалення, розвивається на тлі хронічних інфекційних, гнійних або пухлинних захворювань;

Ізольований амілоїдоз передсердь – викликається відкладанням амілоїду, утвореного з передсердного натрійуретичного пептиду.

ATTR амілоїдоз

Транстиретиновий (ATTR) амілоїдоз – це захворювання, спричинене аномальними фібрилами, що утворюються з транстиретину (TTR), білка, який виробляється головним чином печінкою, які агрегують і відкладаються в тканинах та органах.

Кардіоміопатія є поширеним проявом ATTR амілоїдозу (ATTR-CA) і пов'язана з особливо низькою очікуваною тривалістю життя

(2–6 років після встановлення діагнозу). ATTR-CA може виникати внаслідок агрегації нормального TTR дикого типу (ATTRwt) або внаслідок різноманітних генетичних варіантів TTR (ATTRv; також відомий як спадковий ATTR або hATTR). hATTR передається аутосомно-домінантним шляхом із різною пенетрантністю. Деякі варіанти зазвичай призводять до СА, тоді як інші зазвичай призводять до полінейропатії (ПН), хоча прояви СА і ПН можуть збігатися.

Первинний (мієломапов'язаний, легких ланцюгів імуноглобуліну, ALтип)

Амілоїдоз, при якому внаслідок зміни функції плазматичних клітин невідомого генезу в різних органах випадає амілоїд, представлений фрагментами легких ланцюгів імуноглобуліну ламбда і каппа.

В-клітинна гематологічна злоякісна пухлина множинної мієломи подібна до AL-амілоїдозу тим, що вона також являє собою клональну експансію, але навантаження плазматичних клітин при множинній мієломі, як правило, вище, а відкладання амілоїду є незвичайною клінічною ознакою. Проте приблизно від 10 до 15 % пацієнтів із множинною мієломою також мають AL-амілоїдоз, а 10 % випадків AL-амілоїдозу пов'язані з множинною мієломою.

При ALамілоїдозі найчастіше уражаються серце та нирки. Амілоїд зазвичай відкладається між м'язовими волокнами міокарда та периваскулярно, рідше розташовується в стінках судин, що призводить до атрофії міофібрил. Середня тривалість життя пацієнтів з ураженням серця складає 1 рік від початку виявлення СН.

AA амілоїдоз

Білком-попередником вторинного амілоїдозу є сироватковий амілоїд А, запальний білок. Вторинний амілоїдоз найчастіше виникає в контексті хронічного запального процесу, такого як ревматоїдний артрит, або в умовах хронічного інфекційного захворювання, такого як туберкульоз, бронхоектатична хвороба або проказа (хоча основне запальне захворювання не є обов'язковим). З цієї причини вторинний амілоїдоз рідко зустрічається в розвинених

країнах. Крім того, вторинний амілоїдоз зазвичай вражає нирки, а ураження міокарда трапляється рідко.

Епідеміологія

Загалом амілоїдоз серця є рідкісним захворюванням. Поширеність залежить від етіологічного типу. Близько 10 % випадків множинної мієломи можуть мати AL-амілоїдоз, і від 50 до 70 % з них можуть мати ураження серця. Річна захворюваність на AL-амілоїдоз становить 1 на 100 000.

Через понад 100 генів TTR, відповідальних за захворювання, точна поширеність сімейного (спадкового) амілоїдозу невідома. Згідно з одним дослідженням, поширеність одного з генів TTR V122I становила 0,0173 в афроамериканській когорті з 14 333 осіб.

Старечий амілоїдоз є найпоширенішим типом серцевого амілоїдозу, з оцінками поширеності >10 % у пацієнтів старше 60 років, у яких часто діагностується серцева недостатність із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ).

Принаймні 10 % пацієнтів зі стенозом аорти можуть мати амілоїдоз ATTRw, і принаймні 10–15 % пацієнтів віком >65 років із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду можуть мати амілоїдоз серця.

Патофізіологія

Відкладання амілоїду може призвести до захворювань серця різними способами. Пряма інтерстиціальна інфільтрація призводить до збільшення товщини стінки шлуночків, жорсткості шлуночків і їх подальшої діастолічної дисфункції. При AL-амілоїдозі амілоїд може відкладатися в артеріолах, що призводить до стенокардії або, рідко, інфаркту міокарда. Амілоїдна інфільтрація в передсердях може призвести до інтерстиціальних змін передсердь, створюючи структурний субстрат для фібриляції передсердь. Навіть за відсутності фібриляції передсердь амілоїдоз передсердь підвищує ризик передсердного тромбозу та тромбоемболії. Легкі ланцюги також можуть викликати пряме пошкодження клітин міокарда через активні форми кисню.

Ізольований амілоїдоз передсердь викликається амілоїдом, утвореним із передсердного натрійуретичного пептиду.

Морфологічні зміни при амілоїдозі

Ураження серця трапляється при всіх формах амілоїдозу. На секції міокард пацієнтів з амілоїдозом серця дуже щільний на дотик і погано розтягується, порожнини шлуночків частіше не розширені або розширені незначно, при вираженій амілоїдній інфільтрації міокарда стінки серця потовщені. Амілоїдоз нерідко вражає перикард, клапани та коронарні артерії, трапляється також залучення папілярних м'язів та ендокарда передсердь.

Клінічна картина амілоїдозу – прояви СН

Первинними серцевими проявами можуть бути:

- задишка при фізичному навантаженні;
- серцебиття;

- біль у грудях;
- переднепритомність і синкопе.

У пацієнта можуть спостерігатися яскраві симптоми серцевої недостатності, такі як задишка у спокої, ортопное, пароксизмальна нічна задишка, набряки нижніх кінцівок і збільшення живота внаслідок асцити. Часто у хворих превалюють симптоми право-бічної СН або на пізніх стадіях бівентрикулярної СН.

Клінічна картина амілоїдозу – інші системні ураження

Симптоми будь-якої нейропатії – в тому числі вегетативної дисфункції у вигляді ортостатичної гіпотензії (непереносимість гіпотензивних препаратів);

- двостороння періорбітальна зміна кольору або пурпура;
- диспепсія, нудота, запор, ранне відчуття насичення внаслідок ураження шлунково-кишкового тракту;
- збільшення язика;
- гепатомегалія та шлунково-кишкова кровотеча;
- синдром зап'ясткового каналу;
- звуження поперекового спинномозкового каналу;
- розрив сухожилля дистального біцепса;
- еректильна дисфункція.

Клінічні прояви, які найчастіше спостерігаються при AL-амілоїдозі, включають макрогліосію/збільшення підщелепної залози внаслідок ураження м'язів тканин, і періорбітальну пурпуру та коагулопатію внаслідок набутого дефіциту фактора X. Навпаки, прояви порушень опорно-рухового апарату, такі як розрив сухожилля біцепса та стеноз хребта, найчастіше свідчать про ATTR амілоїдоз. Системи органів, на які впливає як AL, так і ATTR амілоїдоз, включають серце, шлунково-кишковий тракт і нервову систему.

Сухожилльні зміни при ATTR амілоїдозі виникають на 5–9 років раніше, ніж серцеві симптоми (табл. 1).

ЕКГ у хворих на амілоїдоз

Для амілоїдозу характерна:

- низьковольтна ЕКГ, що становить невідповідність із вираженою гіпертрофією стінок на ЕхоКГ, яка характерна для інфільтрації міокарда амілоїдом. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка на ЕКГ не виключає амілоїдоз;
- можуть визначитися псевдоінфарктні зміни у вигляді патологічних зубців Q (рис. 1);
- «Північно-західне» спрямування серцевої осі (позитивні R в avR)

Порушення ритму у хворих на амілоїдоз

Пацієнти з амілоїдозом серця в основному мають симптоми серцевої недостатності, проте часто зустрічаються аритмії та захворювання провідної системи.

Фібриляція передсердь (ФП) спостерігається у 70 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу, і пацієнти зазвичай мають контрольовану частоту серцевих скорочень, спричинену супутнім захворюванням провідної системи. Тромбоемболічний ризик

Таблиця 1. Характерні клінічні прояви різних типів амілоїдозу

Тип амілоїду	AL	hATTR	ATTRwt	AA (вторинний)
Білок-попередник	Моноклональні легкі ланцюги	Мутований транстретин	Нормальний транстретин	Амілоїд А сироватки
Стать	Чоловіки (>60 %)	Чоловіки (76–86 %)	Чоловіки (90 %)	Обидві статі
Типовий вік	>50 років	>50 років	>65 років	> 20 років
Серцеві прояви	Правостороння СНзбФВ (тяжча, ніж ATTR) Зазвичай синусовий ритм Може мати передсердно-шлуночкові аритмії Перший/другий ступінь або прогресуюча АВ-блокада Тяжка артеріальна гіпотензія при використанні інгібіторів АПФ Нерідко ураження судин	Правостороння СНзбФВ Передсердно/шлуночкові аритмії Перший/другий ступінь АВ-блокади Часто потрібен кардіостимулятор Мутація Val30Met	Правостороння СНзбФВ Більше порушень провідності, ніж hATTR (фібриляція передсердь) Перший/другий ступінь або розвинена АВ-блокада	Нечасто, але може бути потовщення стінки шлуночка з правобічним СН
Екстракардіальні прояви	Поліорганне ураження Нефротичний синдром (найчастіше) Гепатомегалія/спленомегалія Періорбітальні синці («Очі панди») Макроглосія Дистрофія нігтів Підщелепна залоза збільшена Периферична і вегетативна нейропатія Ураження головного мозку не відбувається Синдром зап'ясткового каналу	Залежить від конкретної мутації Можуть переважати зміни з боку серця, або невротія, або змішаний варіант Може мати сенсомоторні полінейропатії, або вегетативну нейропатію. Може включати нирки (рідко), офтальмологічні ураження (зміни склоподібного тіла), та залучення опорно-рухового апарату (синдром зап'ясткового каналу, розрив сухожиль, поперековий стеноз хребетного каналу)	Як правило, ізольована кардіоміопатія Синдром зап'ясткового каналу Поперековий стеноз хребетного каналу	Основний хронічний запальний процес

особливо високий у пацієнтів із ФП, і тромби в лівому передсерді спостерігалися навіть за відсутності клінічно діагностованої ФП.

Часто трапляються АВ-блокади на рівні АВ-вузла та розгалужень пучка Гіса (дистальний тип), і часто потрібні постійні кардіостимулятори. Використання імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів у цій популяції є суперечливим.

Ехокардіографія при амілоїдозі серця

Амілоїдоз зазвичай проявляється такими ознаками:

- гранульозний, потовщений, інфільтрований та гіпертрофований міокард обох шлуночків різної ехогенності, товщина >12 мм;
- зменшення порожнини ЛШ;
- потовщення стінки передсердь, розширення передсердь, потовщення міжпередсердної перетинки;
- генералізоване потовщення стулок клапанів без помітного обмеження їх рухливості. Амілоїдна інфільтрація серцевих клапанів зазвичай пов'язана з регургітацією мітрального та трикуспідального клапанів;



Рис. 1. ЕКГ двох хворих з амілоїдозом серця

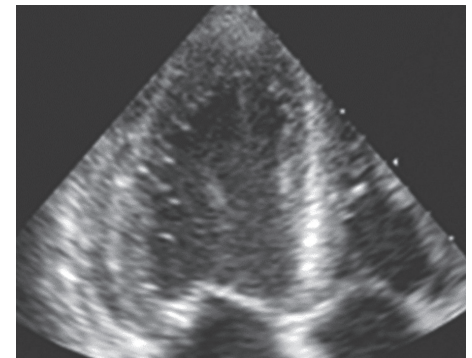
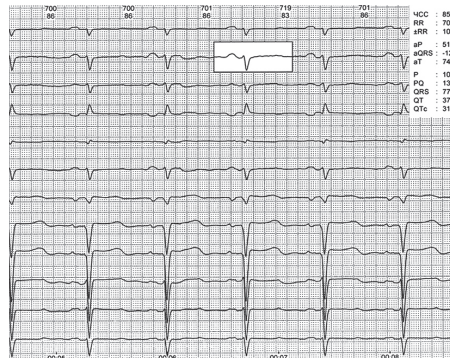


Рис. 2. ЕхоКГ хворої на амілоїдоз серця

- амілоїдоз серця також може супроводжуватися аортальним стенозом;
- зниження ударного об'єму ЛШ → зниження хвилинного об'єму кровообігу;
- рестриктивний тип діастолічної дисфункції, E/A>2 або навіть 3, значне підвищення E/e';
- наявність рідини в порожнині перикарда;
- систолічна функція переважно не порушена, однак при прогресуванні захворювання може спостерігатися зниження скоротливості міокарда.

Спекл-трекінг ЕхоКГ

При серцевому амілоїдозі відзначається типова ехокардіографічна картина аномальної глобальної поздовжньої деформації з наявною аномальною базальною функцією та збереженою апікальною функцією. Ця картина може бути ключем до діагностики, коли інші ехокардіографічні дані є незначними або відсутні (рис. 2, 3).

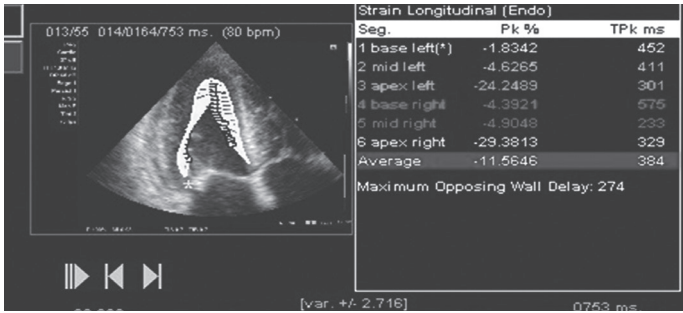


Рис. 3. Показники поздовжнього стрейну у хворій на амілоїдоз (збережений апікальний стрейн і значно знижений стрейн базальних і середніх відділів)

Лабораторні дані – загальні обстеження

У клінічному аналізі крові може виявлятися збільшення ШОЕ.

У біохімічному дослідженні крові – диспротеїнемія у вигляді гіпоальбумінемії та підвищення α_2 - і γ -глобулінових фракцій.

У клінічному аналізі сечі виявляється виражена протеїнурія – при ураженні нирок.

У хворих на амілоїдоз спостерігається персистентне підвищення серцевих біомаркерів:

- підвищення hsTnT (постійне підвищення $>0,03$ нг/мл);
- значне підвищення BNP, NT-proBNP (часто $>3,000$ пг/мл), незалежне з тяжкістю СН.
- Лабораторні дані – специфічна діагностика AL-амілоїдозу
- Задля виключення AL-амілоїдозу оцінюються:
- концентрація вільних легких ланцюгів у сироватці крові (sFLC);
- імунофіксаційний електрофорез сироватки та сечі (ІФЕ).

Аналіз sFLC вимірює відносну пропорцію легких каппа- та лямбда-ланцюгів (з моноклональністю, яка передбачається через аномальне співвідношення $<0,26$ або $>1,65$), тоді як ІФЕ оцінює наявність моноклонального білка в сироватці крові або сечі. Чутливість сироваткового ІФЕ становить $>90\%$. Вимірювання сироваткового ІФЕ, ІФЕ сечі та вільних легких ланцюгів сироватки становить $>99\%$ чутливість до AL-амілоїдозу.

МРТ серця з контрастуванням гадолінієм (CMR)

CMR не є специфічною для діагностики амілоїдозу. Перевагою CMR є її унікальна здатність давати характеристику тканини, що дозволяє диференціювати амілоїдоз від неамілоїдних розладів потовщення стінки.

CMR необхідна, коли підозрюється інфільтративна кардіоміопатія, але амілоїдоз менш вірогідний, наприклад у хворих із ознаками інших інфільтративних/запальних захворювань або рестриктивної кардіоміопатії, включаючи саркоїдоз, гемохроматоз або хворобу Фабрі, гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), міокардит або констриктивний перикардит.

Типові МРТ-знахідки при амілоїдозі серця:

- дифузне субендокардіальне або трансмуральне посилення пізнього гадолінію (LGE);
- низький сигнал крові, який називається «темною кров'ю»;
- підвищення нативного T1 часу розслаблення і постконтраст-

ного позаклітинного об'єму (ECV) – відрізняє амілоїдоз від ГКМП та аортального стенозу. Картування T1 має потенціал стежити за прогресуванням захворювання.

Сцинтиграфія міокарда з технецієм

Сцинтиграфія міокарда з індикаторами кісток: 99m Технецію пірофосфату (99m Tc-PYP), 99m Технецію 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбонової кислоти (99m Tc-DPD) і 99m Технецію гідроксиметилдифосфонату (99m Tc-HMDP) має високу чутливість і специфічність для ATTR-CM

Радіотрейсер 99m Tc пірофосфат локалізує депозити TTR амілоїду в серці та допомагає розрізнити форми AL і TTR-амілоїдозу серця. **ATTR показує поглинання цих індикаторів міокардом, AL не виявляє жодного поглинання**, навіть за наявності уражень серця. Ці характеристики дозволяють лікарям відрізнити AL від ATTR.

Сцинтиграфія допомагає розрізнити на ранніх стадіях ATTR-CM до того, як спостерігається збільшення товщини стінки або зниження вольтажу на ЕКГ.

Оцінка ATTR-CM за допомогою сцинтиграфії кісток виконується напівкількісним або кількісним підходами. Напівкількісна оцінка включає порівняння серцевого та реберного захоплення:

- **ступінь 0** – означає відсутність серцевого та нормальне реберне захоплення;
- **ступінь 1** – серцеве захоплення менше, ніж реберне;
- **ступінь 2** – серцеве дорівнює захопленню ребер;
- **ступінь 3** – серцеве захоплення більше, ніж реберне захоплення з легким/відсутнім захопленням ребер.

ATTR-амілоїдоз діагностується при 2–3 ступені захоплення радіотрейсера.

Кількісний аналіз включає порівняння середніх показників, що визначаються ділянкою інтересу, розміщеною над серцем, і порівнянням з ділянкою інтенсивності подібного розміру, розміщеною над контралатеральною частиною грудної клітки.

Сцинтиграфія 99m Tc-PYP є діагностичною для ATTR-CM, якщо співвідношення серце/контралатеральна грудна клітка $>1,5$ через годину і $>1,3$ через 3 години.

Біопсія

У деяких ситуаціях для встановлення діагнозу може знадобитися ендоміокардіальна біопсія:

- позитивне сканування 99m Tc-PYP і докази дискразії плазматичних клітин за допомогою ІФЕ сироватки/сечі або аналізу вільних легких ланцюгів сироватки для виключення AL-CM (оскільки AL-CM і ATTR-CM дуже рідко можуть виникати разом в одного пацієнта, так що пацієнти з підтвердженою біопсією AL-CM, особливо якщо вони старшого віку, також можуть мати накладені відкладання ATTRwt-CM);
- негативне або сумнівне сканування 99m Tc-PYP, незважаючи на високу клінічну підозру для підтвердження ATTR-CM;
- недоступність сканування 99m Tc-PYP.

Амілоїд демонструє яблучно-зелене променепереломлення при фарбуванні конго червоним, яке проглядається під поляри-

зачійним мікроскопом. Пряма ендоміокардіальна біопсія може досягати майже 100 % чутливості, якщо під час процедури біопсії отримують мінімум 4 зразки.

Імуногістохімічне фарбування з використанням специфічних антитіл може розрізняти типи амілоїдозу.

Однак **маспектрометрія** перевершує імуногістохімію при ідентифікації амілоїдного типу з чутливістю та специфічністю понад 98 %.

Підтвердження діагнозу AL амілоїдозу вимагає пошуку дисплазії плазматичних клітин.

Тонкогolkова аспірація черевного жиру легша та безпечніша, ніж біопсія міокарда для визначення амілоїдозу. Але враховуючи низьку чутливість, біопсії жирової тканини недостатньо для виключення ATTR-СМ.

Підказки до діагностики ATTR амілоїдозу – клініка

Ознаки правобічної СН (наприклад, гепатомегалія, асцит і набряки нижніх кінцівок):

- СН зі збереженою фракцією викиду, особливо у чоловіків;
- непереносимість інгібіторів АПФ або бета-блокаторів;
- двосторонній синдром зап'ясткового каналу;
- поперековий стеноз хребетного каналу;
- розрив сухожилля біцепса;
- незрозуміла периферична нейропатія (наприклад, втрата розрізнення тепла/холоду), особливо якщо вона пов'язана з вегетативною дисфункцією (постуральна гіпотензія, зміна випорожнень);
- незрозумілі передсердні аритмії або захворювання провідникової системи/необхідність кардіостимулятора.

Підказки до діагностики ATTR амілоїдозу – візуалізація

Поглинання міокарда на зображенні PYP/DPD або HMDP:

- «інфільтративний фенотип» (наприклад, бівентрикулярна гіпертрофія, перикардіальний випіт, потовщення клапана, потовщення міжпередсердної перегородки);
- дифузна субендокардіальна або трансмуральна LGE або підвищена фракція ECV на MPT серця;
- збереження верхівки при зображенні поздовжньої деформації;
- низька фракція скорочення міокарда;
- рестриктивне наповнення ЛШ із потовщенням стінки ПШ.

Комбіновані підказки

СН із незрозумілим збільшенням потовщення стінки ЛШ і нерозширеним ЛШ:

- концентричне потовщення стінки ЛШ, можливо, з ненормальним співвідношенням вольтажу QRS до товщини ЛШ;
- пригнічення поздовжньої функції ЛШ, незважаючи на нормальну ФВ;
- аортальний стеноз із потовщенням ПШ, особливо якщо парадоксальний низький потік/низький градієнт

Лікування амілоїдозу серця

Таблиця 2. Лікування різних типів амілоїдозу

Лікування серцевих проявів	Специфічне лікування AL-амілоїдозу	Специфічне лікування ATTR-амілоїдозу
Терапія СН Діуретики Спіронолактон ББ/ІАПФ/АРА/АРНІ (з обережністю) Інгібітори НЗКТГ2? Трансплантація серця Порушення ритму ББ (невеликі дози) Дигоксин Амiodарон РЧ Абляція ІКД Порушення провідності Пейсмейкер CRT Антикоагуляція Антагоністи вітаміну К НОАК	Алкілозивні агенти Мелфалан Циклофосфамід Стероїди Інгібітори протеасом Бортезоміб Карфізоміб Іксазоміб Імунотерапія Даратумумаб Трансплантація кісткового мозку Імуномодулятори Толідамід Леналідомід Помалідомід	Стабілізатори тетрамеру TTR Селективні – Тафамідіс Неселективні – Діфлунісал Блокування синтезу мутованого TTR Трансплантація печінки Глушники генів: • Малі інтерферуючі РНК – Патісіран, Вутрісіран • Антисмислові олігонуклеотиди – Інотерсен Деградація амілоїдних волокон Доксидиклін Зелений чай Куркумін Тауроурсодеоксихолева кислота (TUDCA) Анті-TTR (PRX004)

Лікування серцевих симптомів

Діуретики

Діуретики є першою лінією медикаментозного лікування СН. Часто ці пацієнти потребують високих доз діуретиків для зменшення системного та легеневого застою, особливо в популяції з тяжкою діастолічною дисфункцією або систолічною дисфункцією.

Лікування діуретиками слід проводити з обережністю, уникайте надмірного діурезу з значним зниженням переднавантаження та погіршенням функції нирок! У пацієнтів з вегетативною дисфункцією, що призводить до ортостатичної гіпотензії, головним чином у AL та ATTRv діуретики слід застосовувати з обережністю.

Бета-блокатори

ББ погано переносять хворі з рестриктивною КМП, в тому числі з амілоїдозом. ББ можуть часто призводити до низького серцевого викиду, втоми, порушень провідності, гіпотензії та навіть синкопе при захворюванні з рестриктивною фізіологією, де серцевий викид сильно залежить від частоти серцевих скорочень. І навпаки, поширеним сценарієм, який повинен викликати клінічну підозру на СА, є розвиток глибокої гіпотензії та втоми після початку ББ.

ІАПФ та БРА

Застосування ІАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II переважно обмежене у пацієнтів з СА через асоційовану вегетативну дисфункцію з ортостатичною гіпотензією.

Хоча останні дослідження показали користь інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (інгібітори НЗКТГ-2) для СН зі збереженою ФВ і є теоретична користь, недостатньо доказів щодо їх ефективності (або шкоди) при амілоїдозі серця.

Дигоксин

Традиційно дигоксин був протипоказаний при СА через ранні повідомлення про те, що він зв'язується з амілоїдними фібрилами, що призводить до підвищеної токсичності в цій популяції. Недавнє дослідження, однак, прийшло до висновку, що дигоксин може обережно використовуватися у хворих із СА. На основі своїх

висновків автори запропонували застосування дигоксину в нижчих дозах (0,125 мг/добу або менше) та з частим контролем концентрації препарату (ціль дигоксинемія 0,5–0,8 нг/мл) разом із ретельним моніторингом функції нирок і електролітів.

Антикоагулянтна терапія

Пацієнти з СА мають високу частоту внутрішньосерцевих тромбозів, особливо з типом AL, навіть за наявності синусового ритму та збереженої систолічної функції, ймовірно, через погану функцію передсердь (що визначається тяжкою діастолічною дисфункцією ЛШ та прямою інфільтрацією стінки лівого передсердя), що призводить до емболії та високої смертності.

У когорті пацієнтів з АТТР-СА та ФП не виявили зв'язку між оцінкою CHA2DS2-VASc і наявністю тромбу вушка лівого передсердя на трансезофагеальній ехокардіограмі. Таким чином, антикоагулянт пацієнтам із СА та ФП рекомендується незалежно від балу CHA2DS2-VASc. Крім того, перед кардіоверсією необхідна трансезофагеальна ехокардіографія для визначення тромбу вушка лівого передсердя, незалежно від тривалості антикоагуляції перед процедурою.

Амілоїдоз серця та аортальний стеноз (АС)

Супутня патологія АС та АТТРwт СА є поширеною у літніх пацієнтів і має гіршу клінічну картину та прогноз, на відміну від ізольованого АС, якщо їх не лікувати. Два нещодавніх дослідження продемонстрували, що транскатетерна імплантація аортального клапана (TAVI) значно покращує результат при обох аортальних захворюваннях, тоді як перипроцедурні ускладнення та смертність були подібні до ізольованого стенозу аорти, що свідчить про те, що не слід відмовляти пацієнтам із подвійним захворюванням в TAVI.

Трансплантація серця при серцевому амілоїдозі

Консенсус експертів ACC 2023 з ведення серцевого амілоїдозу пропонує наступні критерії для визначення пацієнтів з розвинутою СН, яким може бути запропонована трансплантація серця (табл. 3).

Таблиця 3. Клінічні показники стадії D/розвинутої СН, пов'язані з амілоїдозом серця (адаптовано з рекомендацій ACC 2022 з ведення хворих на СН зі змінами)

Клінічні показники стадії D/розвинутої СН, пов'язані з амілоїдозом серця
Повторні госпіталізації або відвідування відділення невідкладної допомоги з приводу СН за останні 12 місяців
Необхідність внутрішньовенної інотропної терапії
Стойкі симптоми III–IV функціонального класу за NYHA, незважаючи на терапію
Сильно знижена фізична здатність (піковий VO_{2r} <14 мл/кг/хв або <50 % прогнозованого, 6-хвилинна тестова дистанція ходьби <300 м або неможливість пройти 1 квартал на рівній поверхні через задишку або втому)
Нещодавня потреба у збільшенні дози діуретиків для підтримки стану об'єму, часто досягаючи добової еквівалентної дози фуросеміду >160 мг/добу або використання додаткової терапії метопрололомом
Рефрактерний клінічний застій
Прогресуюче погіршення функції нирок або печінки
Погіршення правобічної СН або вторинної легеневої гіпертензії
Частий САТ ≤ 90 мм рт. ст
Серцева кахексія
Стойка гіпонатріємія (натрій сироватки <134 мекв/л)
Рефрактерні або рецидивні шлуночкові аритмії; часті розряди імплантованого кардіовертера-дефібрилятора

Протипоказання для трансплантації серця у хворих на СА визначаються ступенем вираження позакардіальних уражень (табл. 4).

Специфічна терапія амілоїдозу легких ланцюгів

Першою лінією лікування AL протягом кількох років були алкілюючі агенти, такі як мелфалан і циклофосфамід у комбінації зі стероїдом (дексаметазоном) у схемах лікування, як мелфалан-дексаметазон або циклофосфамід-дексаметазон.

Відкриття бортезомібу стало революцією в лікуванні в досягненні швидкої гематологічної відповіді у пацієнтів з AL з повною відповіддю у 42 % пацієнтів, які отримували бортезоміб, мелфалан і дексаметазон, порівняно з 19 % у групі без бортезомібу в лікуванні. Найчастіше використовуваним лікуванням першої лінії є комбінація трьох препаратів – циклофосфаміду, оборотного інгібітора протеасом бортезомібу і стероїди, такі як дексаметазон (CyBORd) із застосуванням щотижня.

Імуномодулятори

Імуномодулювальні засоби, включаючи талідомід, леналідомід і помалідомід, показали значні переваги у пацієнтів із рефрактерним AL-амілоїдозом, ці препарати знижують резистентність до алкілюючих агентів.

Лікування цими агентами може призвести до значних гематологічних побічних ефектів, переважання гідросольовим розчином та підвищення серцевих біомаркерів.

Імунотерапія

Даратумумаб – це людське моноклональне антитіло IgG1, яке націлено на поверхневий антиген CD38 плазматичних клітин і зараз є важливим компонентом лікування множинної мієломи. Даратумумаб ефективно знищує клональні плазматичні клітини за допомогою антитілозалежної клітинної цитотоксичності, комплемент-залежної цитотоксичності та апоптозу через перехресне зшивання.

Таблиця 4. Екстракардіальні протипоказання до трансплантації серця при амілоїдозі серця

Екстракардіальні протипоказання до трансплантації серця при амілоїдозі серця
Крихкість – Фенотип слабкості ≥ 3 критерії: Слабкість, повільність, виснаження, низька фізична активність, ненавмисна втрата ваги
Вегетативна нейропатія Тяжкий симптоматичний ортостаз, що потребує мідодрину та/або дроксидипи
Периферична нейропатія Симптоми досить серйозні, щоб обмежити пересування
Захворювання шлунково-кишкового тракту Модифікований ІМТ <600 кг/м ² Шлунково-кишкові кровотечі, порушення всмоктування
Захворювання нирок Протеїнурія ≥ 500 мг/добу
Гематологічне захворювання Легкі ланцюги не реагують на терапію Цитогенетика високого ризику Множинна мієлома
Захворювання легень Симптоматичне ураження легень (плевральний випіт, ураження плеври, паренхіматозні вузлики)

Специфічна терапія транстиретинового амілоїдозу

Цілі терапії включають:

- виробництво TTR (трансплантація печінки, глушники генів);
- дисоціацію TTR (стабілізатори TTR);
- очищення TTR з тканин (порушення TTR).
- *Стабілізація тетрамеру Транстиретину*

Тафамідис є невеликою молекулою, яка інгібує дисоціацію тетрамерів TTR шляхом вибіркового зв'язування з двома зазвичай незайнятими сайтами зв'язування тироксину тетрамеру та кінетично стабілізує тетрамери TTRwt і TTRv, пригнічуючи амілоїдогенез.

Станом на 2022 рік тафамідис є єдиним схваленим препаратом Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) для лікування серцевого амілоїдозу ATTR. У 2018 році було проведено багатоцентрове міжнародне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 – ATTR-ACT. У первинному аналізі під час порівняння смертності від усіх причин і частоти госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, між групами тафамідису (264 пацієнти) і плацебо (177 пацієнтів), тафамідис продемонстрував нижчу смертність від усіх причин (29,5 % проти 42,9 %), ніж плацебо, і нижчий рівень госпіталізації з серцево-судинними захворюваннями зі зниженням ризику 32 %.

Дифлунісал

Дифлунісал є нестероїдним протизапальним препаратом, який зв'язується з ділянками зв'язування тироксину на TTR, запобігаючи дисоціації тетрамеру TTR і утворенню амілоїдних фібрил. Однак використання дифлунісалу є суперечливим, враховуючи відомі наслідки хронічного пригнічення ферментів циклооксигенази, включаючи шлунково-кишкові кровотечі, ниркову дисфункцію, затримку рідини та гіпертензію, які можуть погіршити симптоми СН.

Пригнічення синтезу мутаційного транстиретину

1. Трансплантація печінки

Більша частина TTR виробляється печінкою, тому ототопна трансплантація печінки (ОТП) може бути можливим варіантом лікування для припинення виробництва ATTRv.

2. Генетичне лікування (генетичні глушники)

Патисіран та Вутрісіран

Мала інтерферуюча РНК – це клас дволанцюгових некодуєчих молекул РНК, що працюють за допомогою шляху РНК-інтерференції. Він перешкоджає експресії специфічних генів із комплементарними нуклеотидними послідовностями, деградує месенджерну РНК після транскрипції, запобігаючи трансляції.

Патисіран – це мала інтерферуюча РНК, інкапсульована в ліпідні наночастинки, яка пригнічує як TTRv, так і TTRwt, націлюючись на печінку, яка виробляє понад 95 % TTR після внутрішньовенного введення.

Інотерсен

Інотерсен є антисмисловим олігонуклеотидом, який інактивує синтез як TTRv, так і TTRwt, з першими позитивними доказами в невеликому одноцентровому дослідженні.

Деградація амілоїдних волокон

Дані досліджень на тваринах показали, що тетрацикліни, особливо доксициклін, здатні руйнувати амілоїдні TTR відкладання в моделях трансгенних мишей TTRv, будучи потенційним препаратом для лікування амілоїдозу.

Інші дослідження показали, що зв'язування доксицикліну з тауроурсодезоксихолевою кислотою (TUDCA), жовчною кислотою, яку вводять моделям мишей TTRv з відкладанням амілоїду, є ефективнішим, ніж будь-який окремий препарат, у значному зниженні відкладань TTR.

Деякі дослідження показали, що поліфенол Епігалокатехін галат, найпоширеніший катехін у зеленому чаї, може використовуватися для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з утворенням амілоїдних фібрил, оскільки він зв'язується з розчинним TTR і пригнічує агрегацію олігомерів та утворення амілоїдних фібрил.

In vitro руйнівники TTR (доксициклін з тауроурсодезоксихолевою кислотою або епігалокатехін-3-галат у зеленому чаї) показали гарні результати, оскільки вони теоретично перешкоджають відкладенню амілоїду в уражених органах. Однак клінічні дані про їх використання обмежені і ці агенти більше не рекомендуються як стандарт лікування.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Garcia-Pavia, C. Rapezzi, Y. Adler [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42. – P. 1554–1568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072
2. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis / M. Kittleson, F. Ruberg [et al.] // J. Am Coll Cardiol. null2023, 0 (0). DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.022
3. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review / F. L. Ruberg, M. Grogan, M. Hanna [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 73. – P. 2872–2891.
4. Jamal F. Amyloidosis with Cardiac Involvement: Identification, Characterization, and Management / F. Jamal, M. Rosenzweig // Curr Hematol Malig Rep. – 2021. – Vol. 16 (4). – P. 357–366. DOI: 10.1007/s11899-021-00626-4.
5. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis / S. Giancaterino, M. A. Urey, D. Darden, J. C. Hsu // JACC Clin Electrophysiol. – 2020. – Vol. 6 (4). – P. 351–361. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.
6. Stern L. K. Cardiac Amyloidosis Treatment / L. K. Stern, J. Patel // Methodist DeBakey Cardiovasc J. – 2022. – Vol. 18 (2). – P. 59–72. DOI: 10.14797/mdcvj.1050.
7. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature / R. D. Adam, D. Coriu, A. Jercan [et al.] // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8 (4). – P. 2380–2396. DOI: 10.1002/ehf2.13443.
8. How to Identify Transthyretin Cardiac Amyloidosis at an Early Stage / Y. Izumiya, H. Hayashi, H. Ishikawa [et al.] // Intern Med. – 2021. – Vol. 60 (1). – P. 1–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.5505-20.

Summary

Heart amyloidosis

O. O. Butko

Kharkiv National University named after V. N. Karazin,
Kharkiv, Ukraine

Стаття надійшла в редакцію: 13.03.2023

Стаття пройшла рецензування: 20.03.2023

Стаття прийнята до друку: 27.03.2023

The article highlights the latest scientific data on the clinic, diagnosis and modern treatment of cardiac amyloidosis. Particular attention is paid to the peculiarities of the clinical course and differences in the diagnosis and treatment of various types of cardiac amyloidosis, primarily AL-amyloidosis and transthyretin amyloidosis. The

most up-to-date diagnostic tests that are used to detect the disease and the new treatments that can be used for different types of amyloidosis are highlighted.

Key words: cardiac amyloidosis, heart failure, AL-amyloidosis, TTR-amyloidosis

Received: 13.03.2023

Reviewed: 20.03.2023

Published: 27.03.2023

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 2/2023

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).
2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

- 1. В якому органі переважно утворюється білок транстиретин?**
а) серце;
б) нирки;
в) печінка.
- 2. При якій гематологічній злоякісній пухлині може траплятися амілоїдоз?**
а) множинна мієломна хвороба;
б) лімфолейкоз;
в) хвороба Ходжкіна.
- 3. Амілоїдоз може розвиватися внаслідок усього, окрім:**
а) хронічні інфекційні захворювання;
б) гіпертонічна хвороба;
в) системні захворювання.
- 4. Яку ваду серця найчастіше супроводжує амілоїдоз у хворих похилого віку?**
а) стеноз легеневої артерії;
б) аортальний стеноз;
в) Мітральний стеноз.
- 5. Які зміни з боку сполучної тканини найбільш характерні для амілоїдозу?**
а) синдром карпального каналу;
б) синдром дисплазії сполучної тканини;
в) розрив ахілового сухожилля.
- 6. Для амілоїдозу характерні такі прояви розладу нервової системи, окрім:**
а) периферична нейропатія;
б) вегетативна дисфункція у вигляді ортостатичної гіпотензії;
в) ураження головного мозку.
- 7. Які зміни ЕКГ найхарактерніші для серцевого амілоїдозу?**
а) гіпертрофія міокарда лівого шлуночка;
б) псевдоінфарктні зміни у вигляді патологічних зубців Q;
в) підйом сегмента ST.
- 8. Які зміни зустрічаються на спекл-трекінг ЕхоКГ при амілоїдозі?**
а) аномальна глобальна поздовжня деформація з наявною аномальною базальною функцією та збереженою апікальною функцією;
б) аномальна глобальна поздовжня деформація з наявною аномальною апікальною функцією та збереженою базальною функцією;
в) збережена глобальна поздовжня деформація.
- 9. Які лабораторні тести застосовуються задля виявлення AL-амілоїдозу?**
а) клінічний аналіз сечі;
б) імуноферментний аналіз сироватки;
в) імунофіксаційний електрофорез сироватки та сечі.
- 10. У виявленні якого типу амілоїдозу діагностичною є сцинтиграфія міокарда з технецієм?**
а) AL-амілоїдозу;
б) транстиретинового амілоїдозу;
в) AA-амілоїдозу.
- 11. Яке променепереломлення демонструє амілоїд при фарбуванні конго червоним?**
а) блакитне;
б) рожеве;
в) яблучно-зелене.
- 12. У якому випадку хворим на амілоїдоз застосовують антикоагулянтну терапію?**
а) Фібриляція передсердь та 2 бали для чоловіків і 3 бали для жінок за шкалою CHA2DS2-Vasc;
б) фібриляція передсердь без урахування балів за шкалою CHA2DS2-Vasc;
в) усі перераховані.