



***Жиров И.В.¹, Насонова С.Н.¹, Моисеева О.М.², Рехтина И.Г.³, Супонева Н.А.⁴,
Аншелес А.А.¹, Барбараш О.Л.⁵, Галявич А.С.⁶, Дупляков Д.В.⁷, Затеищikov Д.А.⁸,
Саидова М.А.¹, Чайковская О.Я.¹, Шария М.А.¹, Терещенко С.Н.¹**

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: КОНСЕНСУС ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ (ЕАК)

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ул. Академика Чазова, дом 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва 125167, Российская Федерация;

⁴ФГБУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва 125367, Российская Федерация;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, г. Кемерово 650002, Российская Федерация;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань 420012, Республика Татарстан, Российская Федерация;

⁷ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», ул. Аэродромная, 43, г. Самара 443070, Российская Федерация;

⁸ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А, г. Москва 121359, Российская Федерация.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Жиров Игорь Витальевич**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: izhirov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4066-2661

Насонова Светлана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: dr.nasonova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0920-7417

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, e-mail: moiseeva@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847

Рехтина Ирина Германовна, д.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дисплазий, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-5440-4340

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор, главный научный сотрудник, Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, ФГБУ «Российский центр неврологии и нейронаук», г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-3956-6362

Аншелес Алексей Аркадьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отдел радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2675-3276

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; заведующая кафедрой кардиологии, ФГБОУ ВО КГМА Минздрава России, г. Кемерово, Российская Федерация, e-mail: olb61@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4642-3610

Галявич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация, e-mail: agalyavich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Дупляков Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, главный кардиолог Самарской области; заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6453-2976

Затеищikov Дмитрий Александрович, д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; заведующий первичным сосудистым отделением, ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: dz@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7065-2045

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3233-1862

Чайковская Ольга Ярославна, врач функциональной диагностики, отдел ультразвуковых методов исследования, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2251-1675

Шария Мераб Арчилович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, e-mail: mershar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0370-5204

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: stereschenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9234-6129

АННОТАЦИЯ

Амилоидоз является системным заболеванием, поражающим не только сердечно-сосудистую систему. В документе наиболее широко обсуждается этиология, патогенез, особенности клинического течения двух типов амилоидоза AL- и ATTR. Суммированы данные обновленных международных протоколов и рекомендаций по диагностике амилоидоза. Представлен краткий обзор по методам инвазивной и неинвазивной диагностики и их сочетаниям, для каждой из диагностических опций и инструментов приводится анализ доказательной базы. В статье описан адаптированный алгоритм последовательной

диагностики и дифференциальной диагностики пациентов с подозрением на АКМП с учетом сочетания клинических проявлений и данных обследования. В статье освещена проблема как специфического лечения AL- и ATTR, так и симптоматической терапии, как сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, так и неврологических проявлений. Документ будет полезен как врачам первичного звена, так и узким специалистам: кардиологам, неврологам, гематологам и нефрологам.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, транстиретиновая полинейропатия, AL-амилоидоз, ATTR-амилоидоз, клинические рекомендации, диагностика, специфическая терапия

Конфликт интересов. Шария М.А. является членом редакционной коллегии журнала «Евразийский кардиологический журнал», Барбараш О.Л. является членом редакционного совета журнала «Евразийский кардиологический журнал», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Жиров И.В. – концептуализация, администрирование проекта; Насонова С.Н. – создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Моисеева О.М. – создание рукописи и её редактирование; Рехтина И.Г. –

создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Супонева Н.А. – создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Аншелес А.А. – создание рукописи и её редактирование, визуализация; Барбараш О.Л. – создание рукописи и её редактирование; Галявич А.С. – создание рукописи и её редактирование; Дупляков Д.В. – создание рукописи и её редактирование; Затеищikov Д.А. – создание рукописи и её редактирование; Саидова М.А. – визуализация, создание рукописи и её редактирование; Чайковская О.Я. – создание черновика рукописи, визуализация, создание рукописи и её редактирование; Шария М.А. – создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование; Терещенко С.Н. – концептуализация, руководство исследованием.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

✉ IZHIROV@MAIL.RU

Для цитирования: Жиров И.В., Насонова С.Н., Моисеева О.М., Рехтина И.Г., Супонева Н.А., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А., Саидова М.А., Чайковская О.Я., Шария М.А., Терещенко С.Н. Амилоидоз сердца: консенсус Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):6-39. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-6-39>

Рукопись получена: 07.04.2025 | **Рецензия получена:** 15.04.2025 | **Принята к публикации:** 05.08.2025

UDC 616-003.821

LBC 54.101я7-1

<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-6-39>



ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

CONSENSUS

***Igor V. Zhiron¹, Svetlana N. Nasonova¹, Olga M. Moiseeva², Irina G. Rekhtina³,
Natalia A. Suponeva⁴, Aleksey A. Ansheles¹, Olga L. Barbarash⁵, Albert S. Galyavich⁶,
Dmitry V. Duplyakov⁷, Dmitry A. Zateishchikov⁸, Marina A. Saidova¹,
Olga Ya. Tchaikovskaya¹, Merab A. Shariya¹, Sergey N. Tereshchenko¹**

CARDIAC AMYLOIDOSIS: CONSENSUS OF THE EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS (EAC)

¹E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, A.L. MYASNIKOV INSTITUTE OF CLINICAL CARDIOLOGY, 15A AKADEMIKA CHAZOVA ST., MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION;

²ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER, 2 AKKURATOV ST., ST. PETERSBURG 197341, RUSSIAN FEDERATION;

³NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF HEMATOLOGY, NOVY ZYKOVSKY PROEZZ, 4, MOSCOW 125167, RUSSIAN FEDERATION;

⁴RUSSIAN CENTER FOR NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE, VOLOKOLAMSKOE SHOSSE, 80, MOSCOW 125367, RUSSIAN FEDERATION;

⁵RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX ISSUES OF CARDIOVASCULAR DISEASES, ACADEMICIAN L.S. BARBARASH BOULEVARD, BUILDING 6, KEMEROVO 650002, RUSSIAN FEDERATION;

⁶KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, ST. BUTLEROVA, 49, KAZAN 420012, REPUBLIC OF TATARSTAN, RUSSIAN FEDERATION;

⁷V.P. POLYAKOV SAMARA REGIONAL CLINICAL CARDIOLOGY DISPENSARY, AERODROMNAYA ST., 43, SAMARA 443070, RUSSIAN FEDERATION;

⁸CENTRAL STATE MEDICAL ACADEMY, MARSHAL TIMOSHENKO ST., 19, BUILDING 1A, MOSCOW 121359, RUSSIAN FEDERATION.

Information about authors:

***Corresponding author: Igor V. Zhiron**, Dr. of Scien. (Med.), Leading Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov Street, Building 15a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: izhirov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4066-2661

© Collective of authors, 2025

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Svetlana N. Nasonova, Cand. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: dr.nasonova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0920-7417

Olga M. Moiseeva, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Research Institute for Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation, e-mail: moiseeva@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847

Irina G. Rekhtina, Dr. of Scien. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Plasma Cell Dyscrasias, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-5440-4340

Natalia A. Suponeva, Dr. of Scien. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, Chief Researcher, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Russian Center for Neurology and Neurosciences, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3956-6362

Aleksey A. Ansheles, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics and Positron Emission Tomography, Federal State Budgetary Institution "NMITSK named after Academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2675-3276

Olga L. Barbarash, Academician of RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of the Cardiology Department, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation, e-mail: olb61@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4642-3610

Albert S. Galyavich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Development, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: agalyavich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Dmitry V. Duplyakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Chief Cardiologist of the Samara Region; Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6453-2976

Dmitry A. Zateishchikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with a Course in Nephrology, Central State Medical Academy; Head of the Primary Vascular Department, N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation, e-mail: dz@bk.ru, ORCID: 0000-0001-7065-2045

Marina A. Saidova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ultrasound Tomography Research Methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3233-1862

Olga Ya. Tchaikovskaya, physician of functional diagnostics, Department of Ultrasound Research Methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2251-1675

Merab A. Shariya, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Tomography Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Department of Radiation Diagnostics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: mershar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0370-5204

Sergey N. Tereshchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, e-mail: stereschenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9234-6129

SUMMARY

Amyloidosis is a systemic disease affecting not only the cardiovascular system. The paper discusses etiology, pathogenicity, features of clinical course of two types of amyloidosis AL- and ATTR. Data from updated international protocols and recommendations for the diagnosis of amyloidosis are summarized. A brief overview of invasive and non-invasive diagnostic methods and their combinations is provided, with an analysis of the evidence base for each of the diagnostic options and tools. The article describes an adapted algorithm for sequential

diagnosis and differential diagnosis of patients with suspicion of ACM, taking into account the combination of clinical manifestations and examination data. The article covers the problem of specific treatment of AL- and ATTR, as well as symptomatic therapy, both heart failure, rhythm and conduction disorders, and neurological manifestations. The document will be useful both for primary level doctors and narrow specialists: cardiologists, neurologists, hematologists and nephrologists.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, transthyretin polyneuropathy, AL-amyloidosis, ATTR-amyloidosis, clinical recommendations, diagnosis, specific therapy

Conflict of interests. Olga L. Barbarash and Merab A. Shariya are members of the editorial board of the Eurasian Journal of Cardiology, but they had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Igor V. Zhirov – conceptualization, supervision; Svetlana N. Nasonova writing – original draft, writing – review & editing; Olga M. Moiseeva – writing – review & editing;

Irina G. Rekhtina – writing – original draft, writing – review & editing; Natalia A. Suponeva – writing – original draft, writing – review & editing; Aleksey A. Ansheles – visualization, writing – review & editing; Olga L. Barbarash – writing – review & editing; Albert S. Galyavich – writing – review & editing; Dmitry V. Duplyakov – writing – review & editing; Dmitry A. Zateishchikov – writing – review & editing; Marina A. Saidova – visualization, writing – review & editing; Olga Ya. Tchaikovskaya – writing – original draft, visualization, writing – review & editing; Merab A. Shariya – writing – original draft, writing – review & editing; Sergey N. Tereshchenko – conceptualization, supervision.

Financing. The study was conducted without financial support.

✉ IZHIROV@MAIL.RU

For citation: Igor V. Zhirov, Svetlana N. Nasonova, Olga M. Moiseeva, Irina G. Rekhtina, Natalia A. Suponeva, Aleksey A. Ansheles, Olga L. Barbarash, Albert S. Galyavich, Dmitry V. Duplyakov, Dmitry A. Zateishchikov, Marina A. Saidova, Olga Ya. Tchaikovskaya, Merab A. Shariya, Sergey N. Tereshchenko. Cardiac amyloidosis: consensus of the Eurasian Association of Cardiologists (EAC). Eurasian heart journal. 2025;(4):6-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-6-39>

Received: 07.04.2025 | **Revision Received:** 15.04.2025 | **Accepted:** 05.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз — это патологическое состояние, характеризующееся неправильным сворачиванием белка, приводящим к внеклеточному отложению амилоидных фибрилл в различных органах и тканях, вызывая их дисфункцию и определяя *системность заболевания*. Чаще всего поражаются сердце, почки, печень, периферические нервы и вегетативная нервная система. В настоящее время известно 42 белка-предшественника, которые могут являться причиной развития данного состояния [1]. Два основных типа амилоидоза, представляющих интерес для кардиологов, — это транстиретиновый амилоидоз (ATTR) и амилоидоз лёгких цепей (AL). ATTR-амилоидоз возникает в результате отложения неправильно свернутого транстиретина (TTR), ранее известного как преальбумин. TTR синтезируется в печени и переносит витамин А (ретинол) и тироксин, отсюда и его название. AL-амилоидоз, также известный как первичный системный амилоидоз, возникает из-за отложения неправильно свернувшихся лёгких цепей иммуноглобулинов вследствие дискразии плазматических клеток [2]. Амилоидная кардиомиопатия (АКМП) или амилоидоз сердца возникает в результате инфильтрации структур сердца амилоидом, что приводит к утолщению стенок и дисфункции желудочков, формируя гипертрофический и рестриктивный фенотип КМП [3]. Существует два подтипа ATTR-КМП: амилоидоз дикого типа (ATTRwt), ранее известный как «старческий», который вызван отложением неправильно свернутого дикого типа (генетически нормального) транстиретина (TTR) из-за неизвестных механизмов, связанных с возрастом, и наследственный амилоидоз (ATTRv), ранее известный как «семейный», а теперь более точно называемый «мутантным или вариантным» амилоидозом и вызван одной из более чем 130 мутаций гена транстиретина (TTR), которые приводят к нестабильности, неправильному сворачиванию и отложению TTR [1]. До недавнего времени специфической терапии в лечении амилоидоза не существовало, прогноз пациентов оставался крайне неблагоприятным, пациентам можно было предложить лишь симптоматическую терапию ХСН. Однако за последние десять лет был достигнут значительный прогресс в лечении, изменяющем течение заболевания, что даёт надежду на замедление прогрессирования АКМП, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости, однако специфическая терапия остается эффективной на ранних стадиях заболевания. Вместе с тем в настоящее время во всем мире существует проблема поздней верификации диагноза, что замедляет начало специфической терапии и, следовательно, приводит к ухудшению прогноза пациентов с АКМП. Диагностика АКМП остается непростой задачей для клиницистов не только в РФ, но и за рубежом. Так около трети пациентов с AL-КМП до правильной постановки диагноза осматривались минимум четырьмя специалистами [4, 5].

В данном консенсусе представлено мнение экспертов относительно диагностики и современных стратегий лечения как ATTR-КМП, так и AL-КМП.

Транстиретиновый амилоидоз относится к группе системных амилоидозов, для которых характерно отложение амилоидных фибрилл в межклеточном пространстве различных тканей, что приводит к прогрессирующей дисфункции органов и систем [6].

ATTRv является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, переменной пенетрантностью и экспрессивностью [7.]. Ген TTR находится в 18 хромосоме, на сегодняшний день было идентифицировано более 130 миссенс-амилоидогенных вариантов TTR [8]. При ATTRwt TTR становится кинетически нестабильным, что увеличивает его склонность к накоплению и отложению в виде амилоидных фибрилл. Точная причина неясна, но, по-видимому, она связана с возрастом [9].

Дестабилизирующие варианты тетрамера (связанные с ATTRv) и/или возрастное нарушение гомеостатических механизмов (в случае ATTRwt) способствуют протеолитическому ремоделированию и диссоциации TTR на мономеры, которые впоследствии неправильно сворачиваются и агрегируют, образуя амилоидные фибриллы, которые откладываются в различных органах, включая сердце [10].

ATTRv имеет разный возраст начала, первичное фенотипическое проявление и течение заболевания, которые в основном определяются конкретным вариантом TTR [11.].

Наиболее распространенным вариантом TTR в мире является p.Val50Met, который эндемичен в регионах Португалии, Швеции и Японии, проявляясь как заболевание с ранним началом (30–40 лет) или поздним началом (50–60 лет) [9]. В Португалии и Японии описана высокая пенетрантность этой мутации: более чем у 90 % носителей p.Val50Met развиваются симптомы к возрасту 50 лет [7].

Наиболее частым вариантом в США и Великобритании является p.Val142Ile. Он также преимущественно идентифицируется у лиц африканского происхождения [12,13] у которых распространенность достигает 3–3,5% [14]. Пенетрантность этого варианта оценивается в 39%.

Вариант p.Thr80Ala присутствует примерно у 1% жителей Северной Ирландии и распространен в Великобритании, США и Австралии [15]. Он часто проявляется как смешанный фенотип (т.е. сердечный и неврологический) с поражением сердца в 90% случаев. Другие варианты, связанные с преимущественным поражением сердца, включают p.Ile88Leu (распространен в Италии) и p.Leu131Met (распространен в Дании) [13].

Клинически ATTR протекает в виде различных вариантов: с преимущественным поражением сердца с развитием кардиомиопатии (ATTR-КМП), с вариантом поражения нервной системы (транстиретиновой амилоидной полинейропатии (ATTR-ПН) или смешанного варианта.

При некоторых генетических вариантах в клинической картине заболевания преобладает кардиомиопатия (например, Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met), в то время как другие связаны в первую очередь с полинейропатией (например, Val30Met), но оба проявления заболевания могут наблюдаться в различных соотношениях [16, 17, 18]. Клиническая картина может изменяться в течение жизни, так как амилоид продолжает накапливаться в других тканях; может наблюдаться вариабельность симптомов в пределах одной семьи.

Системный AL-амилоидоз (AL-A) также является жизнеугрожающим заболеванием, при котором аберрантные плазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ), которые в составе амилоида откладываются в различных органах, нарушая их структуру и функцию. Согласно последней версии классификации ВОЗ 2024 г. термин «AL — амилоидоз» заменен на «иммуноглобулин ассоциированный амилоидоз» и рассматривается в подразделе «Заболевания, связанные с отложением моноклональных иммуноглобулинов» раздела «Плазмоклеточные новообразования и другие заболевания, связанные с парапротеином» [19].

AL-A — самый частый тип амилоидоза: его диагностируют в 55–68% случаев среди всех вариантов амилоидоза [20, 21]. Заболеваемость AL-A составляет в среднем 10 случаев на 1 миллион населения в год. Важно отметить, что распространенность AL-A за последние 20 лет увеличилась во всех крупных странах с 8 до 51 случая на 1 миллион населения. Рост этих показателей связывают с повышением осведомленности врачей и улучшением диагностики. Распространённость AL-A увеличивается

с возрастом и удваивается в когорте людей старше 65 лет, по сравнению с возрастной группой 35–54 лет. Средний возраст пациентов с AL-A — 63 года [22, 23].

При системном AL-A возможно поражение всех внутренних органов (кроме головного мозга). Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются сердце (68–71%) и почки (66–78%), реже — печень (13–16%), нервная система (6–14%), мягкие ткани (13–17%) [24, 25]. У большинства пациентов (64–82%) диагностируют поражение двух и более внутренних органов, но в 18–36% случаев патологический процесс затрагивает только один орган (чаще почки) [25, 26]. При AL-A могут развиваться как тромботические, так и геморрагические осложнения, которые сами по себе ухудшают прогноз.

Однако именно кардиомиопатия является основной причиной смерти (в 61% случаев) пациентов с AL-A, опережая почечную недостаточность и другие осложнения [27]. По этой причине определение стадии при AL-A основано на значениях кардио-маркеров, отражающих степень тяжести поражения сердца и коррелирующими с общей выживаемостью.

Коварство амилоидоза связано с гетерогенностью клинических проявлений, длительным отсутствием специфических симптомов болезни, что рассматривается в качестве основной причины поздней диагностики AL-A. В реальной клинической практике в России медиана времени от первых клинических или лабораторных признаков до установления диагноза составила 25 (1–144) мес. При этом 82% пациентов обследовались у трех и более врачей различных специальностей, чаще у нефролога и кардиолога [26]. По данным зарубежных исследователей, в течение первого года от появления клинических или лабораторных симптомов диагноз AL-A устанавливают лишь у 63% пациентов [28]. К сожалению, у 51% больных заболевание выявляют уже в поздней III стадии (в том числе у 14% пациентов в IIIB стадии) [25].

При AL-A белком предшественником являются моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов, секретируемые аберрантными плазматическими клетками, реже лимфоидными клетками костного мозга. Морфологический субстрат при системном

AL-A, в отличие от множественной миеломы, характеризуется чаще небольшим долей аберрантных плазматических клеток в костном мозге (менее 10%) с низкой пролиферативной активностью. Продуцируемые плазматическими клетками моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов, соединяясь с белками плазмы, образуют нерастворимые фибриллы (амилоид), которые откладываются внеклеточно в различных органах и тканях. По некоторым данным, важное значение в патогенезе заболевания имеет нарушение протеолиза (деградации белков) [29]. В 74–80% случаев AL-A выявляют секрецию моноклональных легких λ -цепей [25, 30]. Амилоид, откладываясь в тканях, приводит к ремоделированию и дисфункции органов. В экспериментах была доказана также прямая кардиотоксичность циркулирующих амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов посредством оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, активации митоген-активированной протеинкиназы [31, 32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АКМП

Клинические проявления амилоидоза являются следствием нарушения функции системы органов (сердечно-сосудистая система, нервная система, желудочно-кишечный тракт, кожа и мягкие ткани, опорно-двигательная система), в ткани которых откладываются амилоидные депозиты. Амилоидоз является системным заболеванием, именно это и объясняет *разнообразие клинической картины* [33, 34]. На рисунке 1 представлена схема поражения различных органов при амилоидозе.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Клинические проявления АКМП являются неспецифичными. На первый план выходят симптомы *сердечной недостаточности*: быстрая утомляемость, одышка вплоть до удушья в положении лежа, периферические отеки, которые могут быть чрезвычайно устойчивыми к проводимой мочегонной терапии, асцит. Данная симптоматика развивается ввиду прогрессивного отложения амилоида в интерстициальном пространстве миокарда, что приводит к утолщению стенок всех камер сердца (в первую очередь

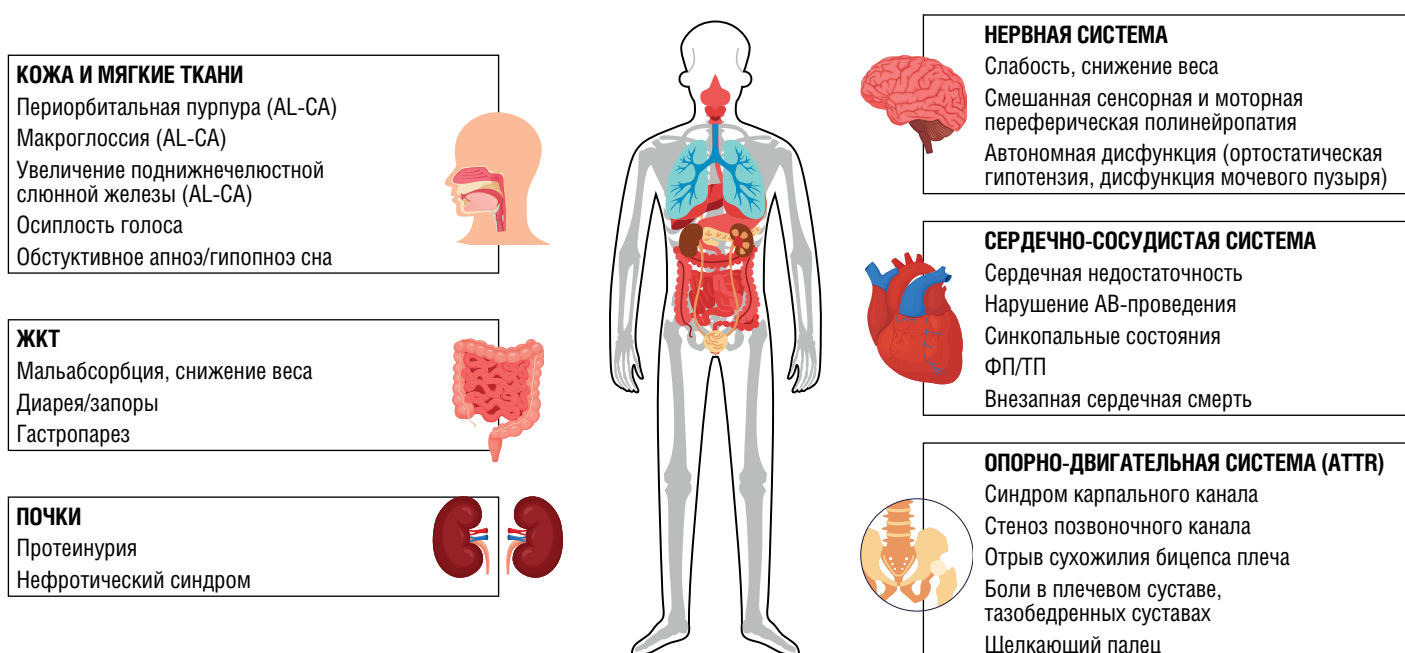


Рисунок 1. Схема поражения различных органов при амилоидозе, приводящих к развитию соответствующей симптоматике (адаптировано из [35])

Figure 1. Scheme of damage to various organs in amyloidosis, leading to the development of corresponding symptoms (adapted from [35])

левого желудочка, затем предсердий и правого желудочка). Утолщение стенок и фиброз лежат в основе диастолической дисфункции, вплоть до тяжелых рестриктивных нарушений, а в стадии декомпенсации развивается прогрессирующая систолическая дисфункция, что приводит к снижению ФВЛЖ [9, 36, 37].

Следует отметить, что при AL-АКМП клинические проявления сердечной недостаточности прогрессируют быстрее, а тяжелые рестриктивные нарушения развиваются и при относительно небольших значениях толщины стенок ЛЖ [38, 39]. Особенностью сердечной недостаточности при АКМП является рефрактерность к проводимой терапии ХСН, в том числе к петлевым диуретикам.

Амилоидная инфильтрация затрагивает и клапанный аппарат сердца, что приводит к диффузному утолщению створок, последующей *клапанной регургитации* различной степени [37] и усугубляет прогрессирование ХСН.

Аортальный стеноз (АС). Распространенность аортального стеноза в группе пациентов с АКМП высока. Риск развития дегенеративного аортального стеноза также как и АТТРwt увеличивается с возрастом. Сочетание АТТР-АКМП и АС встречается в 4–16% случаев у лиц старше 65 лет. Следует отметить, что в популяции пациентов с АС, сочетающимся с низким потоком и градиентом по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), частота выявления увеличивается до 30% [40]. При АС амилоидного генеза происходит отложение амилоидных фибрилл как в толще миокарда желудочков, вызывая утолщение стенок камер, так и в области фиброзного кольца и створок клапана, что приводит к формированию АС. Столь сложные механизмы, прогрессирования гипертрофии миокарда, нарушение диастолической функции при АС затрудняют проведение дифференциальной диагностики и требуют создания особых алгоритмов постановки диагноза АКМП и АС. Формирование АС может происходить не только при АТТР, но и при AL- и AA-амилоидозе [41]. Поскольку оба заболевания имеют схожие клинические и эхокардиографические признаки, диагностика АКМП при наличии АС представляет собой очень сложную задачу из-за наслаивающихся друг на друга клинических данных [41].

Следующим проявлением АКМП являются *нарушения ритма и проводимости*, в ряде случаев они могут предшествовать манифесту симптомов ХСН. Чаще всего развиваются наджелудочковые нарушения ритма: фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) и нарушения проводимости (блокада ножек пучка Гиса и иногда атриовентрикулярная и синоатриальная блокада. ФП/ТП развиваются как по причине отложения амилоидных фибрилл в ткани предсердий, так и по причине дилатации полости ЛП ввиду диастолической дисфункции и клапанной митральной регургитации. [37, 42].

АКМП является заболеванием, при котором крайне высок риск тромбоэмболических осложнений. Это обусловлено не только общеизвестными рисками при ФП/ТП, но и тяжелой степенью нарушения систолы предсердий, приводящей к застою крови в полости предсердий даже при синусовом ритме. [37, 43, 44].

У пациентов с AL-амилоидозом существует и дополнительные факторы, усугубляющие риск тромбоэмболических осложнений не только ввиду изменений со стороны свертывающей системы крови, но и дополнительных рисков на фоне проводимой полихимиотерапии [45].

В клинической картине заболевания может быть и клиника стенокардии, поскольку АКМП связана с провокацией ишемией миокарда ввиду амилоидной инфильтрации эпикардиальных артерий, изменения микроциркуляции [46, 47].

Кроме того, пациенты могут предъявлять жалобы на головокружение, синкопальные и предсинкопальные состояния. Причин для подобных симптомов может быть несколько: нарушение

ритма и проводимости, синдром малого выброса, а также вегетативной дисфункцией и гипотонией [48].

Поражение нервной системы

В основе поражения нервной системы лежит внеклеточное отложение фибриллярного белка (амилоида) преимущественно в волокнах периферических нервов (в эпинеурии, периневрии, эндоневрии, приводя к прогрессирующей аксональной дегенерации толстых и тонких волокон). Клинические проявления могут быть различными.

Медленно и неуклонно прогрессирующая по восходящему типу дистальная симметричная сенсорная, затем сенсо-моторная полинейропатия, при которой в разной степени поражаются как толстые, так и тонкие нервные волокна.

Клиническими симптомами поражения соматических тонких нервных волокон являются:

- нейропатический болевой синдром; парестезии и жжение дистальных отделов конечностей.

Клиническими симптомами поражения вегетативных тонких нервных волокон являются:

- ортостатическая гипотензия, фиксированная тахикардия покоя;
- желудочно-кишечные расстройства: запоры, чередующиеся с диареей, приступы тошноты и рвоты, задержка опорожнения желудка, нарушение моторики ЖКТ;
- тазовые нарушения (задержка или недержание мочи, нейрогенный мочевого пузыря);
- эректильная дисфункция, импотенция;
- нарушение потоотделения, анhidроз.

Клиническими проявлениями поражения толстых нервных волокон являются:

- дистальный симметричный тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях;
- гипотрофия и гипотония мышц конечностей, гипо-/аревлексия;
- нарушение поверхностной болевой и глубокой чувствительности по полиневритическому типу, сенситивная атаксия [49-56].

Синдром запястного канала, возникающий в результате отложения амилоидных фибриллярных волокон в удерживателе сгибателей и теносиновиальной ткани в пределах запястного канала, выделяется как самое раннее и распространенное не-сердечное проявление. СЗК приводит не только к болевому синдрому, но и при длительном существовании к гипотрофии мышц кисти.

Примерно у 50% пациентов с АТТРwt наблюдается синдром запястного канала, предшествующий поражению сердца за 5–9 лет [57]. Исследования показывают, что у 10–16% пациентов обнаруживают отложения амилоида в теносиновиальной оболочке во время операции на запястном канале, в то время как АКМП в данный момент наблюдается только у 2% пациентов [58]. Другое исследование продемонстрировало, что скрининг на АКМП после оперативного лечения двустороннего синдрома запястного канала через 5–15 лет определило повышенную распространенность АКМП на 5%. Примечательно, что синдром запястного канала встречался чаще (более 1 из 5 пациентов с диагнозом АКМП) у пожилых мужчин без ожирения (ИМТ <30 кг/м² и возраст ≥70 лет), что свидетельствует о возможности систематического скрининга в отдельных группах пациентов [59].

Симптомный стеноз спинномозгового канала поясничного отдела, вызванный отложением амилоида в желтой связке, встречается исключительно у пациентов с АТТР, особенно у пациентов с АТТРwt. Более чем у трети пожилых людей, пере-

несших операцию по поводу поясничного спинального стеноза, обнаруживается амилоид, и его распространенность увеличивается с возрастом [60].

Спонтанный разрыв дистального сухожилия бицепса, указывающий на отложение ATTR, наблюдается у 33% пациентов с ATTRwt по сравнению с 2,5% распространенностью у пациентов с неамилоидной сердечной недостаточностью [61].

Кроме того, у пациентов с ATTRwt наблюдается более высокая распространенность тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов по сравнению с общей популяцией [62].

Макроглоссия

Увеличение языка в размерах приводит к дискомфорту при разговоре, жевании. Речь становится невнятной, язык часто травмируется. При осмотре выявляют увеличение или утолщение языка с отпечатками зубов по краям.

Симптом наблюдается у 15% больных AL-амилоидозом [63]. Макроглоссия является патогномоничным признаком AL-амилоидоза.

Периорбитальная пурпура («глаза енота»)

Развивается вследствие поражения амилоидом мелких сосудов и их тромбировании с последующим разрывом.

Периорбитальные кровоизлияния наблюдают примерно в 15% случаев [63]. Сочетание периорбитальной пурпуры и макроглоссии считают единственным патогномоничным клиническим признаком AL-амилоидоза [64]. Также перимущественно

для AL-амилоидоза характерно появление геморрагий на коже рук, туловища, лице, в полости рта, которые выявляются у 30-50% больных вследствие поражения амилоидом микроциркуляторного русла кожи, тромбоза и разрыва сосудов [65, 66].

Поражение почек

AL-амилоидоз может манифестировать с поражения почек, что часто проявляется нефротическим синдромом и протеинурией из-за отложения амилоида в клубочках. Примерно в 10% случаев отложение амилоида происходит в почечных сосудах и тубулоинтерстиции, что приводит к почечной недостаточности без значительной протеинурии [67]. В редких случаях AL может проявляться острым повреждением почек, связанным с нефропатией, обусловленной интратубулярными амилоидными отложениями [68].

Поражение почек при ATTR амилоидозе носит более сложный характер: прогрессирование кардиоренального синдрома у пациентов с тяжелой ХСН, при поздних стадиях заболевания отмечается отложение амилоида в почках, что приводит к прогрессированию почечной недостаточности.

Иные нечастые проявления системного амилоидоза

Гепатомегалия, синдром холестаза; осиплость голоса; профузные поносы ввиду развития энтеропатии и вегетативной дисфункции; появление припухлости в поднижнечелюстной области.

Клинические симптомы AL-амилоидоза крайне вариабельны и определяются степенью дисфункции органов, вовлеченных

Таблица 1. Критерии поражения органов при AL-A [адаптировано из 69]
Table 1. Criteria for organ damage in AL-A [adapted from 69]

Поражение органа	Клинические признаки	Дополнительные методы исследования
Почки	Нефротический синдром, хроническая болезнь почек	1. Исследование суточной мочи на белок — неселективная протеинурия > 0,5 г/сут (чаще нефротического уровня). 2. Повышение уровня креатинина сыворотки, снижение СКФ. 3. Биопсия почки: выявление отложений амилоида в почке
Печень	Сильное похудение, гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром	1. УЗИ: увеличение косого размера правой доли > 15 см в отсутствие сердечной недостаточности. 2. Повышение активности ЩФ более чем в 1,5 раза выше верхнего значения нормы. 3. Коагулопатия
Нервная система:		
периферическая	Симметричная сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей: онемение, парестезии, боль	1. Электромиография: аксональная сенсомоторная полинейропатия 2. Биопсия кожи: отложение амилоида в интраэпидермальных нервах
автономная	Ортостатическая гипотензия, гастропарез, запор, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция, осиплость голоса	
Поражение желудка и кишки	Раннее насыщение, тошнота, рвота, запор или диарея, гастропарез, мальабсорбция, кровотечение	Биопсия желудка или кишки: отложение амилоида в строме
Поражение мягких тканей	Макроглоссия, артропатия, поражение кожи, миопатия или псевдогипертрофия мышц, увеличение лимфатических узлов, синдром карпального канала, субмандибулярный отек	Биопсия при миопатии, лимфаденопатии, поражении кожи
Поражение легких	Сухой кашель, одышка	КТ: интерстициальные изменения, плеврит
Поражение щитовидной железы, надпочечников	Гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность	Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение уровня кортизола в сыворотке
Другие симптомы	Общая слабость, потеря массы тела, перемежающаяся хромота, кровоточивость	1. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей. 2. Исследование содержания в сыворотке фактора X, протромбина

Примечание/Note: КТ — компьютерная томография (CT – computed tomography)

в патологический процесс. К общим проявлениям следует отнести сильное похудение при сохраненном аппетите и без ограничений в диете, наблюдаемое у большинства (76%) пациентов [26]. Клинические признаки поражения сердца при AL-A сходны с ATTR амилоидозом, но сердечная недостаточность прогрессирует быстрее. Развиваются нарушения ритма и проводимости, в том числе жизнеугрожающие, возможны тромбоэмболические осложнения. В ряде случаев клинические признаки могут быть не выражены или отсутствовать, а поражения внутренних органов выявляют только по данным лабораторных или инструментальных методов исследования. Вовлечение других внутренних органов в патологический процесс устанавливается по совокупности клинических данных и результатов дополнительных методов исследования, лишь в отдельных случаях — гистологического исследования [69]. Критерии поражения органов при AL-A приведены в [таблице 1](#).

Вариабельность клинических проявлений в зависимости от типа амилоидоза указана в [таблице 2](#) [52,70].

Таблица 2. Поражение органов при системном амилоидозе [52]

Table 2. Organ damage in systemic amyloidosis [52]

Поражение	AL	ATTRwt	ATTRv
Кардиомиопатия	+++	+++	+++
Нейропатия	+	++	+++
Ортостатические реакции	++	++	+++
Стеноз спинального канала	—	++	—
Синдром карпального канала	+	+++	+++
Отрыв сухожилия бицепса плеча	—	+++	—
Офтальмологические проявления	+/-	+/-	+
Поражение ЖКТ	++	+/-	+
Макроглоссия	+++	—	—
Поражение почек	+++	+/-	+
Поражение печени	++	—	+/-

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Определение биомаркеров является обязательным не только при АКМП, т.к. стратификация риска пациентов AL-амилоидозом строится на основе их определения (критерии клиники Mayo). Как правило отмечается значительное повышение данных маркеров, которые не соответствуют ни тяжести сердечной недостаточности, ни очаговому повреждению миокарда [71, 72].

Кроме скрининговых задач биомаркеры используются при стадировании заболевания и стратификации риска.

Для ATTRwt предложена система стадирования ([табл. 3](#)) [73].

Таблица 3. Система стадирования ATTRwt [73]

Table 3. ATTRwt staging system [73]

Показатель	Стадия	ОВ в течение 4-х лет, %
тропонин-T (0,05 нг/мл) и NT-proBNP (3000 пг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	57
	II: один маркер выше порогового значения	42
	III: оба маркера выше указанных значений	18

Впоследствии в другом исследовании, охватывающем как ATTRwt, так и ATTRv, тропонин был заменен на расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [74] ([табл. 4](#)).

Таблица 4. Система стадирования ATTRwt и ATTRv [74]

Table 4. ATTRwt and ATTRv staging system [74]

Показатель	Стадия	ОВ в течение 4-х лет, %
СКФ 45 мл/мин и NT-proBNP (3000 пг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	69
	II: один маркер выше порогового значения	47
	III: оба маркера выше указанных значений	24

Выделяют 4 стадии ATTR-ПН [1, 16, 75] ([табл. 5](#)).

Таблица 5. Стадии ATTR-ПН [1, 16, 75]

Table 5. ATTR-PN stages [1, 16, 75]

Стадия ATTR-ПН	Клинические проявления
0	бессимптомная (субклиническая)
I	нижний вялый парапарез с минимальными нарушениями ходьбы, дополнительная опора не требуется
II	вялый тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях, пациенту требуется при ходьбе опора на трость или костыль
III	выраженный неврологический дефицит, пациент не способен самостоятельно передвигаться, прикован к постели или инвалидному креслу

Система стадирования системного AL-амилоидоза

Наиболее общепринятой системой стадирования AL-A является прогностическая модель Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015, основанная на маркерах поражения сердца: T- или I-тропонин и NT-proBNP [76]. Общая выживаемость сильно различается в зависимости от стадии AL-амилоидоза. Эти данные представлены в [таблице 6](#).

Таблица 6. Система стадирования системного AL-A (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Table 6. Systemic AL-A staging system (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Показатель	Стадия	ОВ в течение 3-х лет, %	Медиана ОВ
NT-proBNP 332 нг/л (или BNP 81 нг/л) T-тропонин 0,035 нг/мл (или I-тропонин 0,1 нг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	100	Не достигнута. 57% больных живы в течение 10 лет
	II: один маркер выше или равен указанным значениям	55	67 мес
	IIIa: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP < 8500 нг/л	52	15 мес
	IIIb: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP > 8500 нг/л	19	4 мес

Последующая система стадирования, включающая разницу между вовлеченными и не вовлеченными свободными легкими цепями (FLC-diff), тропонином-Т и NT-proBNP, определяла стадии I, II, III и IV на основании того, превышал ли один, два или все три фактора референсное значение или находились в пределах нормы. Эта система коррелировала со средней общей выживаемостью 94, 40, 14 и 6 месяцев соответственно [77], но не находит широкого использования в реальной клинической практике.

Весь процесс постановки точного диагноза АКМП можно разделить на скрининг, подтверждение диагноза АКМП и типирование белка-предшественника. Следует еще раз подчеркнуть, что ранняя диагностика и своевременное назначение специфической терапии является основополагающей задачей в лечении АКМП. Только путь раннего выявления и назначения специфической терапии может улучшить прогноз пациентов с АКМП.

СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ НА АКМП

Скрининг пациентов на АКМП является первым шагом в постановке диагноза. Для своевременной постановки диагноза кардиального амилоидоза наиболее важным аспектом является настороженность врача в отношении нетипичного протекания ХСН. Неспецифическая картина заболевания требует комплексного подхода к ведению пациента и сочетания различных диагностических опций. Каждая из диагностических опций обладает своими показателями безопасности, специфичности и чувствительности. Предлагаемые в международных исследованиях и рекомендациях алгоритмы (1,2,20,27,34,40), адаптированные под отечественную клиническую практику с учетом российских особенностей логики пациента и доступности диагностических опций, позволяют выбрать наиболее безопасный для пациента диагностический путь, который при этом обладает достаточным уровнем специфичности и чувствительности.

Скрининг включает в себя процесс отбора пациентов на основании клинических особенностей протекания СН и данных рутинной диагностики СН. В рамках *первого этапа* у пациента с утолщения стенки левого желудочка до 12 и более мм и наличием хотя бы одного и более специфического признака или «красного флага». Подробные специфические признаки указаны на *рисунке 2*.

Второй этап направлен на подтверждение сердечного амилоидоза.

На этом этапе необходимо проведение расширенной экспертной ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда, проведение МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием и при необходимости биопсия миокарда или экстрамиокардиальная биопсия.

Третий этап направлен на уточнение типа амилоидоза. Для ATTR-КМП возможен неинвазивный протокол, который предполагает исключение AL-амилоидоза и проведение сцинтиграфии миокарда с остеотропными препаратами. Для AL-АКМП необходимо выполнение инвазивного протокола с проведением суррогатной биопсии или биопсии пораженного органа с последующим типированием иммуногистохимическими методами.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКМП

Электрокардиограмма.

Наиболее частыми изменениями являются (*рис. 3*):

1. Низкий вольтаж на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), определяемый как амплитуда QRS менее 5 мм в отведениях от конечностей или менее 10 мм в прекардиальных отведениях. Важно отметить, что только около 35% пациентов с ATTR и 55% пациентов с AL демонстрируют низкий вольтаж, и его отсутствие не исключает диагноз АКМП [79]. АКМП также может проявляться высоким вольтажом на ЭКГ, до 10% этих пациентов имеют признаки ГЛЖ по ЭКГ [80]. Оценивать наличие или отсутствие вольтажных критериев необходимо в строгом соотношении с выраженностью утолщения стенок миокарда ЛЖ на ЭхоКГ. Отсутствие признаков ГЛЖ по данным ЭКГ при утолщенных стенках является диагностическим критерием АКМП [79].
2. Псевдоинфарктный паттерн, наблюдаемый примерно у 50% пациентов [81].
3. Другие признаки ЭКГ, отражающие генерализованную инфилтративную природу АКМП могут включать в себя фибрилляцию предсердий/трепетание, АВ-блокаду различной степени и аномалии комплексов QRS, указывающие на нарушения внутрижелудочковой проводимости [81].

Эхокардиографическое исследование

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является методом 1-й линии неинвазивной диагностики АКМП.

Несмотря на то, что в настоящее время ЭхоКГ не позволяет дифференцировать различные типы АКМП (AL- и ATTR), тем не менее, она имеет большую ценность в динамическом наблюдении, определении прогноза и оценке эффективности терапии у пациентов [82].

Для АКМП характерно, в первую очередь, симметричное утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ), также нередко

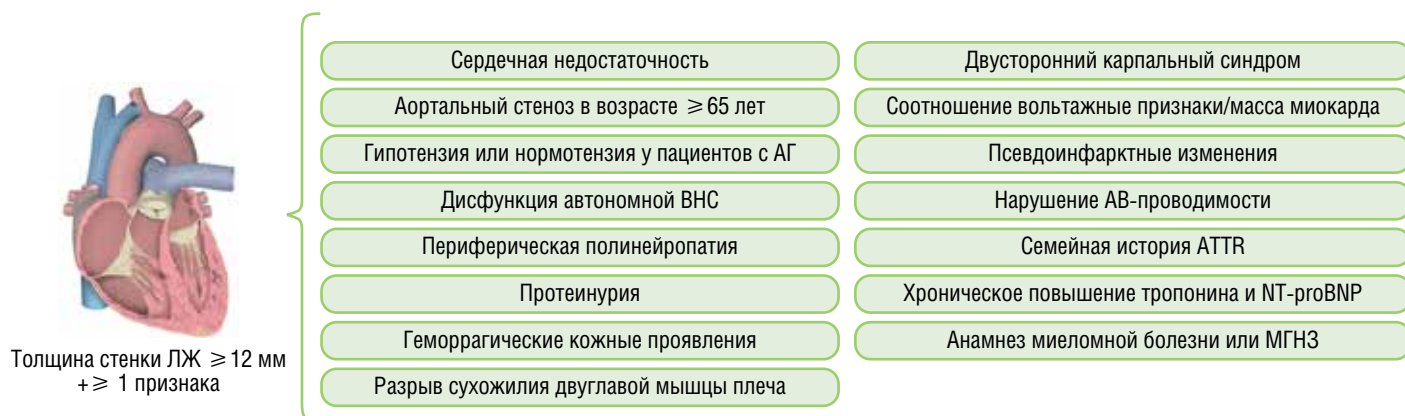


Рисунок 2. Скрининг на АКМП [адаптировано из 78]

Figure 2. Screening for ACM [adapted from 78]

Примечание/Note: АГ — артериальная гипертензия (AG — arterial hypertension), ВНС — вегетативная нервная система (ANS — autonomic nervous system), МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance)

оказывается вовлеченным в патологический процесс миокард правого желудочка (ПЖ) [83, 84, 85] (рис. 4).

По мере прогрессирования заболевания происходит формирование рестрикции желудочков, с прогрессирующей диастолической и систолической дисфункцией, в ряде случаев поражаются и клапанный аппарат сердца [85, 86] (рис. 5).

АКМП протекает под масками различных фенотипов (рестриктивный, гипертрофический, в сочетании с аортальным стенозом, с минимальными структурными изменениями и т.д.). Особую сложность представляет диагностика заболевания при минимальных структурных изменениях сердца у пациентов с более выраженными экстракардиальными проявлениями, например, при ATTR-амилоидозе и начальной стадии заболевания при AL-амилоидозе [85].

Тем не менее, выделяют несколько ЭхоКГ-признаков, позволяющих заподозрить АКМП у пациентов, имеющих соответствующие клинические симптомы [82, 87, 88]:

1. Утолщение стенок левого желудочка (≥ 12 мм) и ПЖ при отсутствии каких-либо других вероятных причин гипер-

трофии и увеличение показателя относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) $>0,42$.

2. Непропорционально низкий вольтаж комплексов QRS на ЭКГ при наличии утолщенных стенок ЛЖ.
3. Расширение обоих предсердий.
4. Диастолическая дисфункция (ДД) $\geq$ II степени с повышенным давлением наполнения ЛЖ.
5. Снижение ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (<5 см/сек) по данным тканевого миокардиального доплеровского (ТМД) исследования.
6. Парадоксальный низкопоточковый, низкоградиентный аортальный стеноз (АС).
7. Перикардиальный выпот.
8. Утолщение межпредсердной перегородки ($>0,5$ см) и створок клапанов.
9. Сохраненная фракция выброса левого желудочка при низком индексированном ударном объеме.

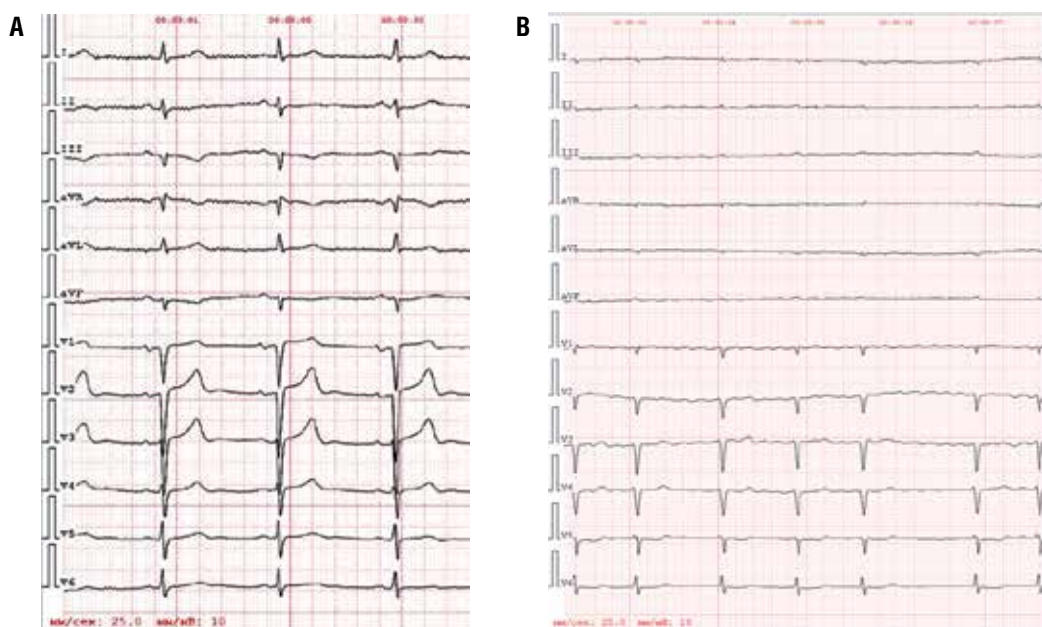


Рисунок 3. ЭКГ пациентов с амилоидной кардиомиопатией [выполнено авторами]. А – Синусовый ритм, ЧСС 58 уд/мин. Низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей. Паттерн qs III, aVF, V1-V2, недостаточный прирост зубца r в отведениях V3-V4. В – Ритм фибрилляция предсердий, ЧЖС 45-88 уд/мин. Низкий вольтаж комплексов QRS в большинстве отведений. Паттерн QS в грудных отведениях (V2-V5).

Figure 3. EKG patients with amyloid cardiomyopathy [done by the authors]. А – Sinusoidal rhythm, TCS 58 UD/min. Low votaly of QRS complexes in the branches from the extremities. Pattern qs III, aVF, V1-V2, insufficient increase r wave in the branches V3-V4. В – Rhythm of the atrial fibrillation, HCS 45-88 UD/min. Low tension of QRS complexes in most of the ventricles. Pattern QS in the thoracic ventricles (V2-V5).

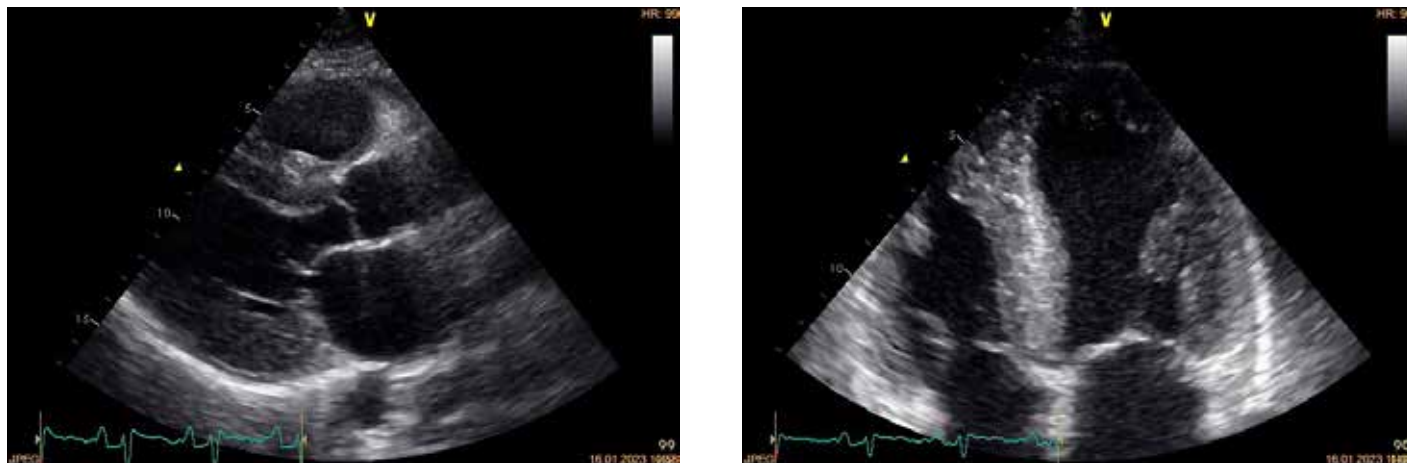


Рисунок 4. Пациент с AL-амилоидозом и утолщением стенок ЛЖ и ПЖ [выполнено авторами]

Figure 4. Patient with AL amyloidosis and thickening of the LV and RV walls [performed by the authors]

Однако, данные эхокардиографические признаки в отдельности обладают недостаточной специфичностью, особенно на ранних стадиях заболевания [88]. В настоящее время также нельзя отнести к характерным признакам АКМП специфический «блеск» миокарда, описываемый ранее в литературе, в силу своей субъективности и низкой чувствительности [84, 86].

Сочетание ЭхоКГ параметров с результатами других методов исследования повышает точность диагностики АКМП. Например, наличие перикардального выпота и симметричного утолщения стенок ЛЖ при низковольтных комплексах QRS позволяет заподозрить АКМП [88, 89, 90].

Применение современных эхокардиографических технологий, таких как, спекл-трекинг ЭхоКГ (СТЭ), расширяет возможности диагностики. Характерная картина по данным СТЭ в виде снижения продольной деформации базальных и средних сегментов ЛЖ с сохраненной деформацией верхушечных сегментов является наиболее чувствительным и специфичным признаком АКМП (рис. 6).

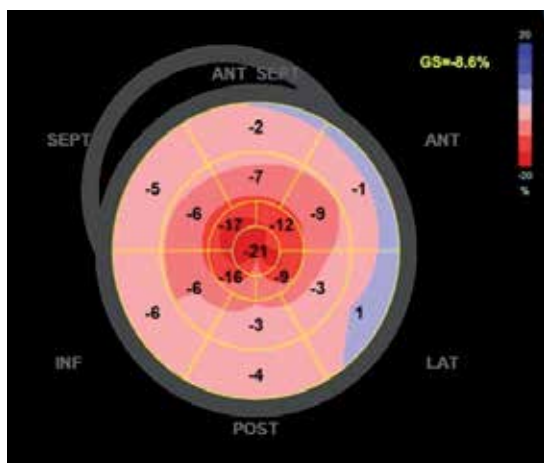


Рисунок 6. Характерный паттерн нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ в виде базально-апикального градиента: снижения деформации базальных и средних сегментов левого желудочка (бледно-голубой и розовый цвет) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет) [выполнено авторами]

Figure 6. Characteristic pattern of global longitudinal deformation of LG in the form of basal-apical gradient: reduction of deformation of basal and middle segments of left ventricle (pale blue and pink color) with preserved deformation of apex segments (red color) [performed by the authors]

У пациентов с другими причинами утолщения стенок ЛЖ (аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией) определяется снижение глобальной продольной деформации ЛЖ в зонах локализации фиброза и асимметричной гипертрофии [82, 91]. Это лежит в основе дифференциально-диагностического подхода при ЭхоКГ.

Кроме того, с целью повышения точности в диагностике АКМП используются коэффициенты глобальной продольной деформации:

- 1) Соотношение деформации в апикальных сегментах к сумме деформации в средних и базальных сегментах $>1,0$ [92].
- 2) Отношение деформации апикальной части МЖП к базальной $>2,1$ [93].
- 3) Отношение фракции выброса ЛЖ к показателю деформации (ФВ/GLSavg) $>4,1$ [94].

Вероятность наличия АКМП при оценке параметров эхокардиографии оценивается следующим образом [88, 95]:

1. Признаки, с высокой вероятностью указывающие на АКМП: утолщение стенок миокарда ЛЖ, преимущественно симметричного характера, характерный паттерн нарушения глобальной продольной деформации, выраженная диастолическая дисфункция (по рестриктивному типу), снижение ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца по данным тканевого миокардиального доплеровского исследования.
2. Не вызывает подозрений: нормальная толщина стенок ЛЖ, нерасширенные предсердия, нормальные скорости по данным тканевого доплеровского исследования, нормальный показатель глобальной продольной деформации ЛЖ с отсутствием базально-апикального градиента деформации.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АКМП проводится с заболеваниями, имеющими схожие ЭхоКГ признаки [83, 87, 88, 96, 97, 98, 100, 101] (табл. 7).

Следует отметить, что в ряде случаев гипертрофия миокарда при АКМП может быть длительным единственным признаком заболевания. В этой ситуации обязательное проведение генетического исследования больных ГКМП должно включать в себя и определение патогенных вариантов, ассоциированных с амилоидозом. Генетический скрининг дает возможность выявить от 0,3% [197] до 5,8% [198] мутаций в гене TTR.



Рисунок 5. Пациентка с ATTR-амилоидозом и поражением клапанного аппарата [выполнено авторами]

Figure 5. Patient with ATTR amyloidosis and valvular lesions [performed by the authors]

Основные моменты

1. Комплексную трансторакальную эхокардиографию, включая анализ глобальной продольной деформации следует проводить всем пациентам с необъяснимым утолщением стенок ЛЖ и имеющим соответствующие клинические симптомы [82, 88].
2. С целью повышения диагностической точности ЭхоКГ параметры следует сочетать с электрокардиографическими, клиническими, биомаркерными и другими результатами обследования [88].
3. Применение современных ЭхоКГ технологий, таких как оценка работы и деформации миокарда ЛЖ, а также деформации ПЖ и ЛП у пациентов с различными типами АКМП может быть перспективным в плане дальнейшего изучения данной патологии [102, 103, 104].

Магнитно-резонансная томография сердца.

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ сердца) является одним из наиболее информативных неинвазивных

методов визуализации, которая позволяет не только оценить морфологические и функциональные параметры сердца, но и выявить специфические изменения в миокарде, обусловленные инфильтрацией амилоидными фибриллами [95, 105]. Структурная и функциональная оценка сердца возможна благодаря различным методикам МРТ, такими как кино-режим, отсроченное контрастирование, картирование миокарда, измерение внеклеточного объема, оценка деформации [106].

Оценка морфологических и функциональных изменений. МРТ «золотой» стандарт для измерения объемов ЛЖ, ПЖ, массы миокарда, фракции выброса (ФВ). Морфологическая и функциональная оценка при амилоидозе сердца показывает типичные черты рестриктивной кардиомиопatii: утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ >12 мм), преимущественно в базальных сегментах, как правило, концентрическую гипертрофию при AL-А и асимметричную при ATTR; сохраненную или сниженную систолическую функцию ЛЖ (ФВ ЛЖ <60%); уменьшенный конечно-диастолический объем (<90 мл) со сниженным индексом ударного объема ЛЖ (<35 мл/м²); расшире-

Таблица 7. Дифференциальная диагностика АКМП [83, 87, 88, 96, 97, 98, 100, 101]

Table 7. Differential diagnosis of ACM [83, 87, 88, 96, 97, 98, 100, 101]

ЭхоКГ-признак	АКМП (ATTR/AL)	ГКМП	Неконтролируемая артериальная гипертензия	АС	Болезнь Фабри	Саркоидоз
Утолщение стенок ЛЖ	Преимущественно симметричное утолщение стенок ЛЖ, однако при ATTR-типе возможен асимметричный вариант	Чаще асимметричное, нередко выявляется SAM-феномен и обструкция выносящего тракта ЛЖ	Симметричный характер утолщения	Симметричный характер утолщения	Чаще симметричного характера с вовлечением папиллярных мышц	Утолщение очагового характера, возможно истончение базальной части МЖП
Расширение полостей предсердий	Преимущественно оба предсердия расширены, иногда непропорционально степени утолщения стенок ЛЖ	Чаще ЛП	Чаще ЛП (зависит от тяжести заболевания, пропорционально ГЛЖ)	Чаще ЛП (зависит от тяжести заболевания, пропорционально ГЛЖ)	Чаще ЛП (пропорционально утолщению стенок ЛЖ)	Возможно
ДД	Чаще ≥ II степени с повышенным давлением наполнения ЛЖ	Преимущественно I-II степени	Преимущественно I-II степени	Преимущественно I-II степени, при длительном течении тяжелого АС возможно нарушение III степени	Преимущественно I-II степени, III степень наблюдается редко, за исключением самых поздних стадий заболевания	Преимущественно I-II степени, возможно нарушение III степени (редко)
Перикардальный выпот	Возможен (чаще для AL)	Нехарактерен	Нехарактерен	Нехарактерен	Нехарактерен	Возможен
Поражение клапанного аппарата	Преимущественно при ATTR-типе; наиболее распространенными формами клапанных поражений являются: аортальный стеноз (чаще – низкопоточный, низкоградиентный АС), митральная и трикуспидальная регургитация тяжелых степеней	Формирование значимой митральной регургитации, за счёт SAM-феномена	Нехарактерно	Выраженный кальциноз АК. Согласно эпидемиологическим данным [99], 15% пациентов с аортальным стенозом имеют АКМП. С целью оценки вероятности наличия АКМП у пациентов с АС была разработана шкала RAISE [98]	Может быть утолщение створок митрального и аортального клапанов, редко клинически значимые	Редко
Показатель глобальной продольной деформации	Снижение GLS (<-15%) с признаками базально-апикального градиента	Показатель GLS снижен, с преимущественным снижением в областях локализации фиброза	Возможно снижение, отсутствие типичного паттерна	Возможно снижение, отсутствие типичного паттерна	Менее выраженное снижение GLS, с преимущественным снижением в области базальных сегментов задне-боковой стенки	GLS глобально или очагово снижен, отсутствие типичного паттерна

ние биатриовентрикулярной области (левое предсердие >41 мм, правое предсердие >44 мм); утолщение межпредсердной перегородки (≥ 6 мм); перикардальный и плевральный выпот; позволяет выявить субклинические изменения сократительной способности миокарда (МР-стрейн). Улучшение показателей глобального продольного стрейна может предшествовать изменениям традиционных функциональных параметров и служить ранним индикатором ответа на лечение [107, 108].

Контрастирование является наиболее характерным и хорошо изученным МР-признаком амилоидоза сердца, это классический, хотя и не ранний паттерн. Гадолиний, накапливается во внеклеточном пространстве, которое значительно расширено при амилоидной инфильтрации миокарда. Типичные находки на постконтрастных изображениях: диффузное субэндокардиальное или трансмуральное накопление контраста с циркулярным распределением, не соответствующим зонам кровоснабжения коронарных артерий [109]. По данным метаанализа чувствительность контрастирования составила 85%, специфичность 92% [110].

При AL-амилоидозе чаще наблюдается диффузное субэндокардиальное контрастирование, которое может распространяться на правый желудочек, предсердия и межпредсердную перегородку. Иногда может отмечаться трансмуральное контрастирование. При ATTR амилоидозе контрастирование также носит диффузный характер, но чаще имеет трансмуральное распределение, особенно в базальных и средних сегментах левого желудочка. Может наблюдаться более гетерогенное распределение препарата по сравнению с AL-амилоидозом [108, 111]. Диагностическая чувствительность отсроченного контрастирования составляет 84% при специфичности 80% [112].

T1- и T2-картирование. Картирование основано на оценке времени релаксации ткани. Это временной промежуток, который необходим миокарду для возврата в исходное состояние после воздействия радиочастотного импульса. Нативное, без введения контраста значения T1-картирования оценивает продольную релаксацию. Показатели T1-картирования высокие при фиброзе, инфильтрации или отеке. При кардиальном амилоидозе T1 >1100 мс на томографах 1,5 тесла (норма 950–1050 мс). Чувствительность и специфичность методики 92% и 91% соответственно, и она незаменима при противопоказаниях к контрастированию. Значения нативного T1 при AL-амилоидозе обычно выше по сравнению с ATTR формой [113, 114].

T2-картирование также бесконтрастная методика, оценивает время поперечной релаксации. Чувствительна к миокардиальному отеку. У пациентов с AL-амилоидозом нативные значения T2 – 63 мс, существенно превышая показатели при ATTR – 56 мс и у здоровых лиц – 51 мс [110].

ECV (Extracellular Volume) – фракция внеклеточного объема. ECV рассчитываются на основе пре- и постконтрастного T1 с учетом гематокрита. У здоровых лиц значения ECV 23–28%, тогда как при амилоидозе достигают 54% для ATTR и 51% при AL. По данным Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Американской кардиологической ассоциации значения ECV >40% высоко подозрительны на амилоидоз. Высокие значения ECV указывают на обширное накопление амилоида в миокарде, что приводит к прогрессирующей дисфункции. Повышение ECV регистрируется на ранних стадиях заболевания, когда накопление контраста еще может отсутствовать, что делает метод ценным маркером раннего выявления и мониторинга терапии [108, 112, 17].

Дифференциальная диагностика с помощью МРТ. Магнитно-резонансная томография позволяет эффективно дифференцировать кардиальный амилоидоз от других состояний, вы-

зывающих утолщение миокарда [111].

Для гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) характерна асимметричная гипертрофия, а паттерн отсроченного контрастирования обычно очаговый, интрамуральный, локализованный в местах наибольшего утолщения. ECV при ГКМП повышен только в зонах фиброза, в то время как при амилоидозе сердца он диффузно и значительно увеличен по всему миокарду [95].

При гипертонической болезни, аортальном стенозе развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка, но без характерных изменений T1 значений и ECV, а также без специфического паттерна, наблюдаемого при амилоидозе [108].

В отличие от амилоидоза значительно снижены значения T1 при болезни Фабри. Контрастирование если и присутствует, обычно локализуется в базальных сегментах заднебоковой стенки левого желудочка и не имеет диффузного субэндокардиального паттерна [108]. Внутри группы амилоидозов критично дифференцировать ATTR от AL формы, поскольку тактика лечения различается. Как отмечено выше, по одним лишь МР-критериям надежно разделить типы амилоидоза сложно, но некоторые отличия имеются.

При AL-амилоидозе нередко наблюдается выраженный отек миокарда по данным T2-картирования, связанный с токсическим действием свободных легких цепей. Значение T2 $\geq 59,2$ мс позволяет диагностировать AL-амилоидоз с чувствительностью 83% и специфичностью 95%. Контрастирование при AL обычно субэндокардиальное (вплоть до панцирного по всему эндокарду), распространяется на правый желудочек, предсердия и межпредсердную перегородку.

Отек менее характерен для ATTR, а контрастирование часто трансмуральное или очаговое. Масса миокарда при ATTR-амилоидозе зачастую больше, чем при AL (при ATTRwt толщина стенок может превышать 15–17 мм, тогда как при AL редко >15 мм). Показано, что нативный T1 и ECV повышены при обоих типах и достоверно не различаются. Таким образом, для уточнения типа амилоидоза требуются дополнительные методы [115, 116, 117].

Таким образом, в мультимодальном диагностическом алгоритме амилоидоза сердца МРТ занимает строго отведенное место метода второй линии. МРТ проводится после выявления подозрительных изменений на ЭхоКГ и позволяет: верифицировать диагноз с помощью тканевой характеристики, оценить тяжесть поражения и прогноз пациента, провести дифференциальную диагностику с другими причинами гипертрофии ЛЖ. Хотя МРТ не позволяет абсолютно достоверно дифференцировать ATTR и AL-амилоидоз без дополнительных тестов, она предоставляет ключевые данные, которые в комплексе с результатами сцинтиграфии, лабораторными исследованиями на моноклональный белок и биомаркерами сердечной недостаточности, а при необходимости — биопсией, формируют основу для точного диагноза.

Несмотря на высокую точность, МР-диагностика амилоидоза сердца имеет определенные ограничения. К ним относятся противопоказания к введению гадолиния у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, вариабельность референсных значений между различными МРТ-системами и необходимость стандартизации протоколов исследования.

Биопсийные методы диагностики

Биопсийные методы относятся к инвазивной диагностике. Эндомиокардиальная биопсия — «золотой стандарт» при постановке диагноза.

Первым шагом в диагностике ATTR-КМП является обязательное подтверждение вовлеченности сердечной ткани в поражение амилоидом [95, 118–120]. До появления современного комплекса методов неинвазивной диагностики (сцинтиграфия

в сочетании с лабораторными тестами, исключаящими AL-A) [120] единственным достоверным способом верификации диагноза была эндомикардиальная биопсия. После окрашивания конго красным, независимо от степени толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), наблюдается красно-кирпичный цвет и зеленое свечение (эффект двойного лучепреломления) в поляризованном свете, что свидетельствует об отложении масс амилоида [121, 122]. За идентификацией амилоида должна следовать классификация белка амилоидных фибрилл для уточнения типа амилоидоза, прогнозирования клинического течения заболевания и подбора терапии. Мировым золотым стандартом определения типа амилоида остается масс-спектрометрия, иммуногистохимия или иммуноэлектронная микроскопия [123]. Однако существуют технические трудности для рутинного их применения, связанные преимущественно с низкой доступностью оборудования преимущественно только в федеральных многопрофильных или научных центрах.

Экстракардиальная биопсия в качестве альтернативы эндокардиальной биопсии

При отсутствии возможности или отказа пациента от проведения эндомикардиальной биопсии в настоящее время для подтверждения диагноза амилоидоза сердца также может использоваться комбинация экстракардиальной биопсии (как правило, биопсия подкожно-жировой клетчатки, слюнных желез, слизистой оболочки прямой кишки, почек) в сочетании с подтверждением поражения сердца с помощью неинвазивных методов обследования функции сердца. Однако даже для AL-амилоидоза частота выявления составляет всего от 50% до 80% [105], при том, что это максимальный показатель среди всех видов амилоидоза. Для ATTR этот показатель существенно ниже, поскольку данный тип амилоидных фибрилл отличается слабой конгофилией даже в сердечной ткани, и по этой причине выявить этот тип амилоида не всегда удается даже при повторных биопсиях из разных органов и тканей [52]. В любом случае подтверждение отложения амилоида при экстракардиальной биопсии должно сочетаться либо с характерными признаками кардиального амилоидоза по данным эхокардиографии, при отсутствии альтернативной причины увеличения толщины стенки ЛЖ, либо характерными признаками при МРТ сердца, проведенной с контрастным усилением гадолинием [120, 124, 125]

Особенности диагностики полинейропатии у пациентов с АКМП

Наличие у пациента старше 30 лет клинических проявлений идиопатической прогрессирующей сенсорной/сенсо-моторной полинейропатии в сочетании с «красными флагами» ATTR-амилоидоза, является основанием для подозрения на ATTR-ПН. В связи с чем необходимо проводить дифференциальную диагностику, используя лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования для своевременной верификации диагноза [75, 16, 52, 53, 126].

При опросе пациента следует обратить внимание на семейный анамнез, уточнить наличие у близких родственников прогрессирующей полинейропатии, болезней сердца, смертей в возрасте до 50 лет от сердечно-сосудистой недостаточности. Также необходимо учесть срок прогрессирования заболевания, наличие сопутствующих соматических заболеваний, оценить токсикологический анамнез.

Физикальное обследование

Необходимо провести общий осмотр с оценкой индекса массы тела, кожных покровов, наличия отеков и костно-суставных деформаций. Оценка неврологического статуса проводится по

стандартной методике. Важно проанализировать функции вегетативной нервной системы – определить степень потоотделения, измерить ЧСС в покое, провести ортостатическую пробу [75, 16, 52, 127].

Лабораторные диагностические исследования.

С дифференциально-диагностической целью пациентам с прогрессирующей полинейропатией необходимо провести исследования:

- общего и развернутого биохимического анализов крови (исключить наличие сопутствующих соматических заболеваний);
- анализа крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С (для исключения инфекционной природы);
- уровень в крови витаминов В12 (цианокобаламин) и В9 (фолиевая кислота), гомоцистеина (для исключения дефицитарного генеза);
- общего анализа мочи (исключение сопутствующего поражения почек, т.к. микроальбуминурия – ранний признак поражения почек при ATTR-ПН. В 32–36 % случаев микроальбуминурия предшествует развитию полинейропатии у бессимптомных носителей патогенной мутации при наследственной форме ATTR-ПН. При прогрессировании болезни в общем анализе мочи выявляется протеинурия) [128].

Неинвазивные инструментальные диагностические исследования.

- Основным инструментальным методом исследования периферических нервов у пациентов с подозрением на ATTR-ПН является электронейромиография (ЭНМГ). В большинстве случаев у пациентов выявляется генерализованный, симметричный, сенсо-моторный невралгический уровень поражения аксонального характера и нейрофизиологические признаки сопутствующего двустороннего карпального туннельного синдрома. Во время проведения исследования температура кожи должна поддерживаться в области ладони на уровне не ниже 33 °C и наружной лодыжки не ниже 30 °C. Следует помнить, что функцию тонких нервных волокон ЭНМГ-исследование не оценивает [129].
- С целью объективизации вегетативных нарушений проводится исследование тонких нервных волокон: анализ вариабельности ритма сердца и/или комплексное вегетативное кардиотестирование по D. Ewing (ортостатическая проба, проба Вальсальвы, проба с глубоким управляемым дыханием, проба с изометрическим напряжением), вегетативные вызванные потенциалы, количественное сенсорное тестирование, тилт тест, конфокальная микроскопия роговицы [127].
- При наличии сопутствующих клинических признаков поражения ЦНС с диагностической и дифференциально-диагностической целью может быть проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением [130, 131].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА АМИЛОИДОЗА

Неинвазивный метод: скintiграфия миокарда с пирофосфатом

Выполнение скintiграфии миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП) рекомендуется для неинвазивной верификации TTR-амилоидоза у пациентов с имеющимися характерными признаками амилоидоза сердца по данным ЭхоКГ и/или МРТ.

Скintiграфическое исследование проводится с одним из сле-

дующих РФП: 99mTc-пирофосфат (PYP, наиболее доступен в России), 99mTc-метилен-дифосфонат (MDP), 99mTc-гидроксиметилтен-дифосфонат (HDP) и 99mTc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилатная кислота (DPD), используемых в основном в Европе. Интенсивное накопление этих РФП в миокарде специфично для TTR-амилоидоза. При AL-амилоидозе оно отмечается лишь у пациентов с продвинутой и терминальной стадией заболевания. Механизм накопления данных РФП состоит в связывании с ионами кальция и микрокальцификатами, образующимися при разрушении кардиомиоцитов при длительном отложении в миокарде амилоидных конгломератов.

Протокол сцинтиграфии миокарда включает в себя прицельное планарное исследование и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) сердца через 3 часа после инъекции РФП активностью не менее 20 мКи. Рекомендуется использование детекторов с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемы эмиссионного томографа. Планарное исследование включает запись в передней проекции с набором 1 млн. импульсов в матрицу 128x128 при зуме 1.46. ОЭКТ/КТ выполняется без ЭКГ-синхронизации (в случае Grade 3 при необходимости можно провести исследование с ЭКГ-синхронизацией и дальнейшим построением полярных карт) в 32-64 проекции по 30с с расположением детекторов под 90° в матрицу 64x64 при зуме 1.85. КТ может выполняться в низкодозовом режиме, без введения контрастного вещества. При реконструкции проекций крайне рекомендуется использование наилучших итеративных алгоритмов, поставляемых производителем.

Интерпретация планарного исследования включает расчет от-

ношения интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне (H/Cl). Значение H/Cl $\geq 1,5$ является характерным для ATTR-амилоидоза, однако не является строгим критерием положительного результата теста. Томографическое исследование необходимо для подтверждения накопления РФП в миокарде, а не в полостях сердца и других прилежащих структурах (ребрах, в зонах воспаления, в т.ч. в клапанах сердца, в зоне ателектаза легкого), при этом рекомендуется совмещение с данными КТ для надежной анатомической локализации, позволяющей избежать ложно-положительного результата исследования.

Оценка интенсивности накопления РФП в миокарде выполняется по томографическим изображениям по шкале Perugini: Grade 0 — отсутствие накопления в миокарде (возможно накопление РФП в пуле крови желудочков), Grade 1 — видимое накопление в миокарде, его интенсивность ниже, чем в костных структурах (грудина, позвонках, ребрах), Grade 2 — интенсивность накопления в миокарде сравнима с костными структурами, Grade 3 — интенсивность накопления в миокарде выше, чем в костных структурах. Grade 2-3 является характерным для ATTR-амилоидоза, как дикого типа, так и вариантного (рис. 7).

Согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца [105,123] у пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ/MPT, Grade 2/3 по данным ОЭКТ и отсутствием моноклональных белков по данным лабораторных исследований, диагноз TTR-амилоидоза сердца может считаться установленным без проведения биопсии, что является показанием для назначения специфической терапии.

Сцинтиграфия миокарда с фосфатными комплексами так-

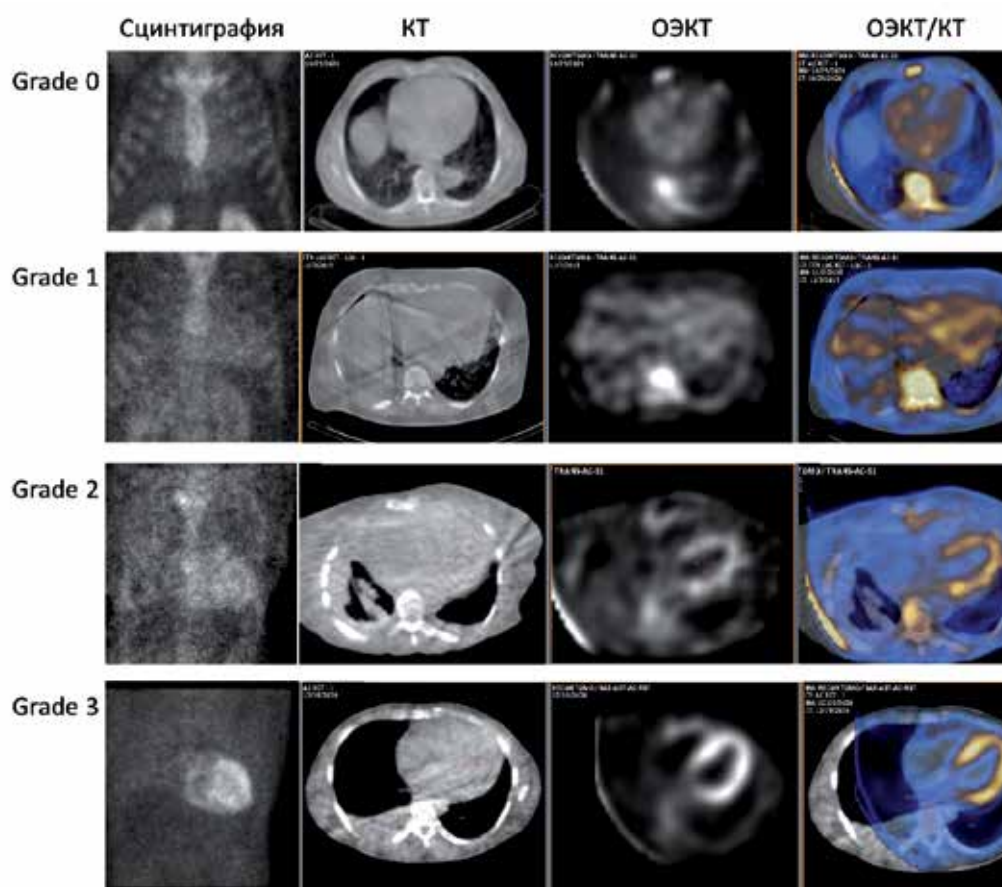


Рисунок 7. Варианты накопления остеотропного РФП в сердце при проведении сцинтиграфии миокарда в целях диагностики амилоидоза. Grade 2-3 является характерным для ATTR-амилоидоза [выполнено авторами]

Figure 7. Variants of osteotropic radiopharmaceutical accumulation in the heart during myocardial scintigraphy for the diagnosis of amyloidosis. Grade 2-3 is characteristic of ATTR amyloidosis [performed by the authors]

же может использоваться для динамического наблюдения за пациентами с TTR-амилоидозом для оценки эффекта специфической терапии, для скрининга и выявления начального повреждения миокарда у родственников пробандов по ATTRh, а также для оценки тяжести повреждения миокарда при AL-амилоидозе.

Недавние публикации показали, что некоторые ситуации также могут привести к ложно-положительному сердечному поглощению. Эти ситуации всегда следует учитывать при интерпретации результатов скинтиграфии [95]. Ситуации, связанные с другими типами амилоидоза:

- AL-амилоидоз. Локализация радиофармпрепарата в сердце при скинтиграфии может наблюдаться примерно у 30% пациентов с AL-амилоидозом [105]. Поэтому скинтиграфия обязательно должна дополняться тестами для исключения ложно-положительного результата из-за клональной дискразии, характерной для AL-амилоидоза.
- AApoAI, AApoAII, ApoAIV и Aβ2M амилоидоз. Данные типы амилоидозов характеризуется высокой тропностью к поражению почек. Для дифференциальной диагностики может потребоваться генетическое тестирование и гистологическое подтверждение.

Иные ситуации:

- Кардиотоксичность гидроксихлорохина. Исключается путем опроса пациента, может потребовать гистологического подтверждения.
- Переломы ребер, кальцификаты клапанов. Необходимо уточнение о недавних травмах и операциях в анамнезе, для дифференциальной диагностики рекомендуется использовать ОФЭКТ для определения поглощения РФП миокардом.
- Недавний инфаркт миокарда (<4 недель). При подозрении по результатам расспроса или установленном факте необходимо использовать ОФЭКТ для обнаружения диффузного поглощения в миокарде.

В мировой клинической практике описаны три типа ситуаций, в которых скинтиграфия дает ложно-отрицательный результат.

Прежде всего, это некоторые варианты генетически-обусловленного ATTRv — в частности, Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv. При наличии четкой клинической картины, характерной для ATTR амилоидоза, а также семейного анамнеза и/или полинейропатии, отрицательные и сомнительные результаты скинтиграфии могут являться показанием к проведению генетического тестирования для исключения данных вариантов [132,133].

Второй вариант — это начальные стадии заболевания или легкая форма, при которых скинтиграфия оказывается неинформативна из-за недостаточного развития поражения тканей. В этой ситуации неинвазивная диагностика невозможна, и обязательным дополнительным методом для верификации диагноза будет гистологическое подтверждение [123, 134].

Третий тип ситуаций включает в себя некорректный интервал между введением технеция и проведением скинтиграфии, причем ошибки могут быть как при снижении, так и при увеличении регламентированного времени [95]. В этих ситуациях рекомендуется повторное исследование.

Скрининг на наличие моноклональных белков

С целью исключения моноклональной дискразии и постановки диагноза AL-амилоидоза проводят электрофорез белков с иммунофиксацией сыворотки крови и мочи на наличие свободных цепей иммуноглобулинов [135, 136]. Чувствительность теста на определение свободных легких цепей (СЛЦ) иммуно-

глобулинов в сыворотке крови и мочи составляет 99%. К обязательным тестам относят: исследование сыворотки крови на наличие свободных легких цепей, исследование сыворотки крови/мочи с последующей иммунофиксацией (FLC, SPIE, UPIE) [15, 34, 95]. Сочетание SPIE, UPIE и количественного определения FLC в сыворотке имеет чувствительность 99% для выявления аномального проамилоидотического предшественника при AL-амилоидозе [95].

Важно подчеркнуть, что электрофорез белков сыворотки крови и мочи всегда должен сопровождаться иммунофиксацией для увеличения чувствительности исследования [137]. При интерпретации низкого уровня аномальных моноклональных антител или средних значений соотношения каппа/лямбда цепей могут быть ложноотрицательные и ложноположительные результаты, если у пациента есть сопутствующее поражение почек (наиболее характерное для AA типов системных амилоидозов), поскольку у пациентов с ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уменьшается почечный клиренс поликлональных СЛЦ и возрастает их сывороточная концентрация [138]. Однако в связи с отсутствием референсных значений, применяемый согласно тяжести ХБП, необходимо ориентироваться на совокупность клинико-лабораторных показателей пациента [34]. В ряде случаев может потребоваться консультация гематолога.

При получении положительных результатов скинтиграфии (2-3 степень), дополненных исключением AL-амилоидоза по всем трем лабораторным критериям, специфичность такой комплексной диагностики ATTR составляет практически 100% [95]. Тем не менее, наличие ЭхоКГ или МРТ критериев является обязательным для уточнения стадии заболевания и степени вовлеченности сердечной ткани [95, 139, 120]

Алгоритм постановки диагноза ATTR-КМП

Алгоритм постановки диагноза ATTR-КМП, подробно представленный на рисунке 8, включает в себя скинтиграфию для оценки степени поражения сердца ATTR и гематологические тесты (ГТ) для исключения AL. Сочетание результатов скинтиграфии и гематологических тестов дают несколько возможных сценариев дальнейшего диагностического поиска.

При наличии отрицательных ГТ тестов принципиальным вопросом диагностики является подтверждение поражения амилоидозом ткани сердца как ключевой причины КМП и СН. Для этого необходимо выполнить скинтиграфию, комбинация с результатами которых дает три варианта:

1. В случае, если скинтиграфия не покажет накопления амилоида в сердечной ткани, вероятность наличия амилоидоза сердца минимальна. Однако, при существенном прогрессировании симптомов нетипичной СН, в дальнейшем может быть рекомендовано повторное обследование или биопсия сердечной ткани.
2. В случае, если скинтиграфия выявляет 2-3 степень накопления РФП в сердечной мышце **при отрицательном ГТ**, то вероятность наличия ATTR практически 100%, и диагноз может быть поставлен без проведения дополнительной биопсии сердечной ткани. Тем не менее, для типирования ATTR амилоидоза и оценки прогноза течения заболевания рекомендовано дополнительное проведение генетического тестирования.
3. В случае, если скинтиграфия выявляет 1 уровень накопления РФП, невозможно однозначно подтвердить факт наличия амилоидоза сердца. Для его исключения или установления необходимо доказать вовлеченность миокарда в патологический процесс. Для этого целесообразно

провести биопсию ткани сердца или можно провести экстракардиальную биопсию, обязательно сопровождаемую МРТ исследованием сердца. Однако, вероятность выявления ATTR сердца при экстракардиальной биопсии по данным международных исследований составляет не более 25-ти процентов. Поэтому наличие отрицательного результата не позволит исключить амилоидоз и будет необходимо проведение кардиальной биопсии.

При наличии положительных ГТ тестов, любого результата сцинтиграфии миокарда и наличии специфических признаков поражения миокарда по МРТ сердца с контрастированием, амилоидоз сердца высоковероятен, однако окончательное суждение о типе амилоидоза возможно вынести только после проведения инвазивных методов диагностики.

Генетическое тестирование

Несмотря на возраст пациента в случаях с установленным диагнозом ATTR-КМП обязательно проведение секвенирования гена TTR для точной дифференциальной диагностики между ATTRwt и ATTRv. Выявление патогенного/вероятно патогенного варианта TTR оказывает значительное влияние на лечение и прогноз пациентов, а также позволяет проводить семейный скрининг, раннее выявление и последующее наблюдение за заболевшими членами семьи [87].

Генетическое консультирование необходимо для бессим-

птомных родственников, учитывая вариабельность пенетрантности и экспрессивности амилоидоза ATTRv [87].

Алгоритм постановки диагноза AL-КМП

Обязательным этапом обследования при подозрении на системный AL-А является исследование моноклональной секреции методом электрофореза, иммунофиксации белков сыворотки и мочи с обязательным определением содержания СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке. Среди различных методов диагностики предпочтительна нефелометрия, которая позволяет надежно верифицировать повышение СЛЦ иммуноглобулинов [140].

При подозрении на AL-амилоидоз обязательным этапом диагностики является его обнаружение в тканях. Начало терапии без гистологического подтверждения AL-А недопустимо. К скрининговому методу выявления отложения амилоида относят исследование подкожного жира, который получают путем аспирации из передней брюшной стенки. Однако следует учесть, что дальнейшее типирование амилоида в аспирате подкожного жира возможно только методом масс-спектрометрии. С учетом более распространенного иммуногистохимического метода типирования в качестве материала целесообразно использовать биоптаты органов или тканей. На первом этапе диагностики целесообразно выполнить биопсию «легкодоступного» локуса (то есть локуса, биопсия которого не сопряжена с риском тяжелых осложнений). К таким локусам помимо под-

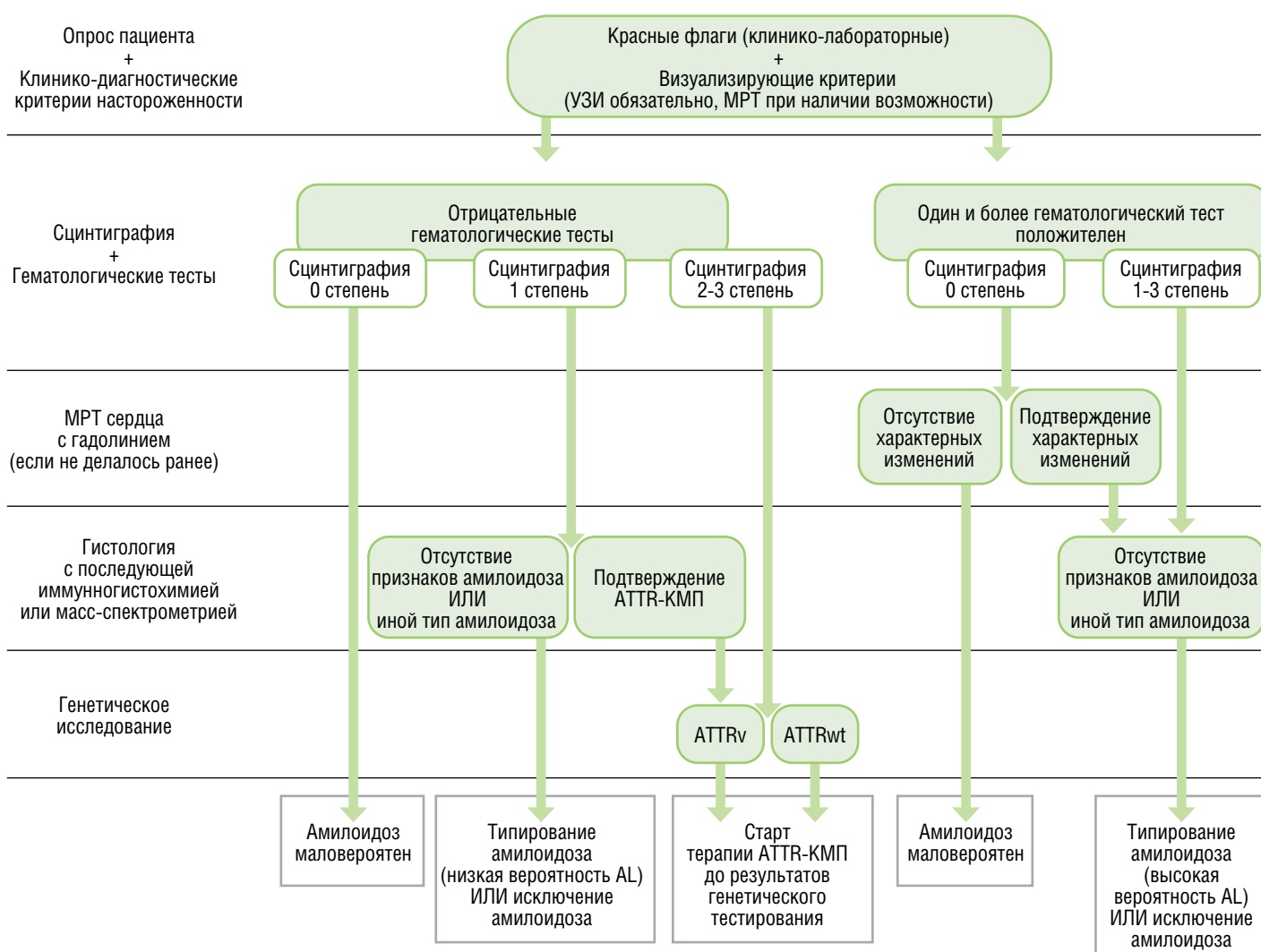


Рисунок 8. Алгоритм диагностики ATTR-КМП [10,15,40]

Figure 8. ATTR-KMP diagnostic algorithm [10,15,40]

кожно-жировой клетчатки живота относится малая слюнная железа, двенадцатиперстная или прямая кишка, костный мозг [141, 142, 143]. При системном AL-A в трепанобиоптате костного мозга амилоид обнаруживают в 53-69% случаев, в подкожно-жировой клетчатке — в 36-75%, в биоптате двенадцатиперстной кишки — у 70% больных. При биопсии 2-3 локусов хотя бы в одном из них удается обнаружить амилоид у 76-89% больных [26, 144]. При отсутствии амилоида в биоптатах «доступных» органов выполняют биопсию пораженного органа (почки, сердца, печени) [145]. Возможно выполнение биопсии почки и на первом этапе обследования, если этот метод диагностики часто используют в лечебном учреждении. Биопсию печени в связи с риском кровотечения рекомендуют выполнять трансюгулярным доступом [141].

Для выявления амилоида выполняют гистохимическое исследование на парафиновом блоке биоптата ткани с окраской конго-красным, с последующим обязательным исследованием в поляризационном микроскопе. Далее проводится типирование амилоида на срезах с парафинового блока с предшествующей ферментативной обработкой и использованием FITC-конъюгированных антител (на первом этапе) к легким λ и κ цепям с последующей оценкой иммуногистохимических реакций в люминесцентном микроскопе.

- Для установления диагноза системного AL-A достаточно обнаружение амилоида в одном локусе, поражение остальных органов устанавливают на основании клинических и инструментальных данных. Биопсия всех органов, подозрительных на отложение амилоида, не рекомендуется.
- Обнаружение амилоида и моноклональной секреции не достаточно для установления диагноза AL-A, т.к. плазмоклеточная дискразия может быть не связана с амилоидозом (например, при транстиретиновом амилоидозе сопутствующую моноклональную гаммапатию выявляют у 39-49% пациентов) [146]. В этой связи типирование амилоида обязательно во всех случаях, когда устанавливают

диагноз AL-A.

- Обнаружение амилоида в костном мозге без поражения внутренних органов (сердца, печени, почек, периферической нервной системы, мягких тканей) не является основанием для установления диагноза AL-A.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА

Специфическая терапия ATTR направлена на уменьшение синтеза или отложения амилоидных масс в различных органах и тканях. Опираясь на схему патогенеза ATTR можно выделить несколько направлений в лечении ATTR: 1) подавление синтеза TTR в печени, 2) стабилизация TTR, приводящая к подавлению деградации тетрамерной структуры TTR на отдельные мономеры, что приводит к замедлению процесса амилоидогенеза и 3) воздействие на уже отложившиеся амилоидные фибриллы в тканях. Крайнее направление является экспериментальным. Эти направления представлены на рисунке 9.

Наиболее изученными и нашедшими более широкое применение являются стабилизаторы TTR. Первым препаратом в лечении ATTR является тафамидис, этот же препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации. Однако с учетом быстро развивающегося фармакологического обеспечения, считаем необходимым описать и другие перспективные препараты, которые имеются в мире на данный момент времени.

Тафамидис

Тафамидис является пероральным стабилизатором TTR, который избирательно связывается с участками связывания тироксина TTR, стабилизируя тетрамер TTR и замедляя диссоциацию TTR на мономеры, тем самым предотвращая образование фибрилл и отложение в тканях [147].

Первым крупным исследованием, доказавшим эффективность тафамидиса было ATTR-ACT — в многоцентровом, международном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в которое было включено 441

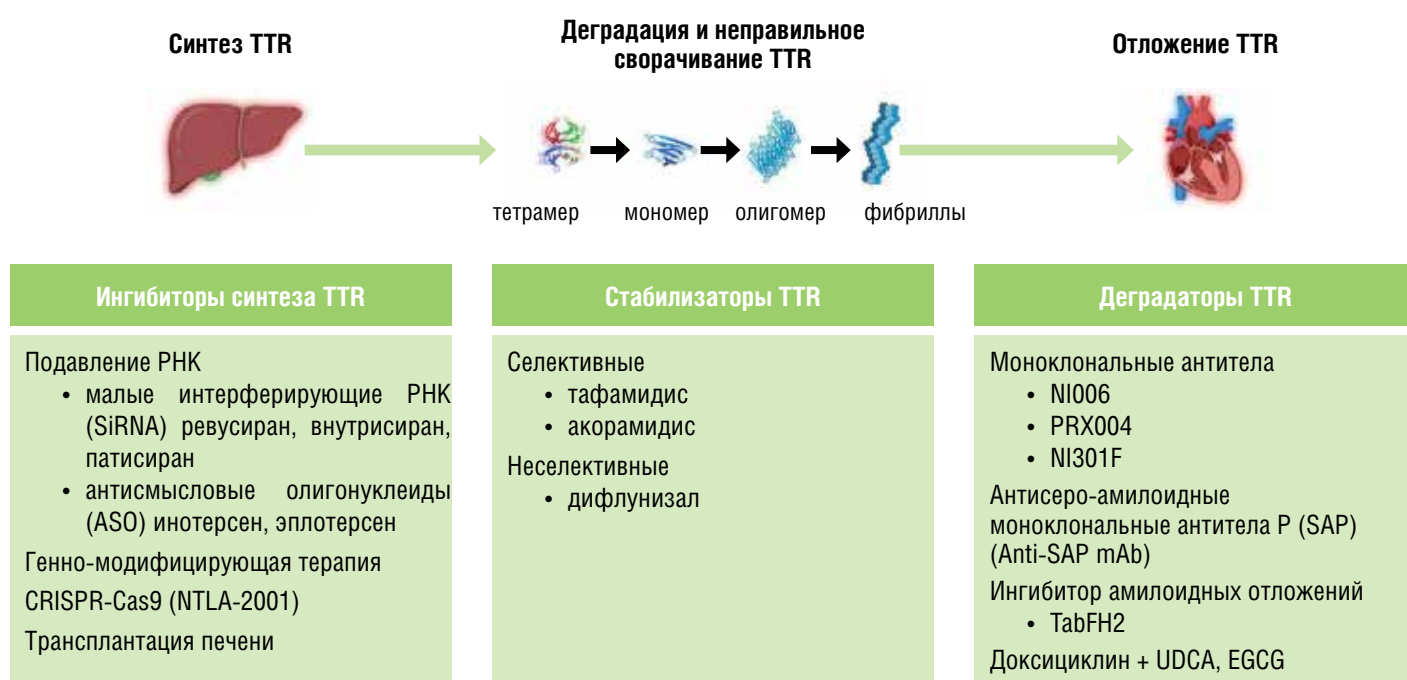


Рисунок 9. Схема действия препаратов, существующих для лечения ATTR [35]

Figure 9. Scheme of action of drugs available for the treatment of ATTR [35]

пациента, 106 с ATTRv и 335 с ATTRwt (76,0%). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:2:2 для приема тафамидиса 20 мг (n=88) и тафамидиса 80 мг (n=176) или соответствующего плацебо (n=177) один раз в день в течение 30 месяцев в дополнение к стандартной терапии (например, диуретикам). Лечение назначалось стратифицированным по наличию или отсутствию варианта генотипа TTR, а также по исходной тяжести заболевания (класс NYHA). Пациенты, перенесшие трансплантацию, были исключены из данного исследования. Первичной точкой была обозначена смертность от всех причин, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям. Вторичными конечными точками были изменение результатов теста 6-минутной ходьбы по сравнению с исходным уровнем к 30-му месяцу и общий итоговый балл по Опроснику качества жизни по кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ-OS), где более высокие баллы указывали на лучшее состояние здоровья. Исследование продемонстрировало, что общая смертность и частота госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний были ниже среди 264 пациентов, получавших тафамидис, чем среди 177 пациентов, получавших плацебо ($P < 0,001$). Тафамидис ассоциировался с более низкой общей смертностью, чем плацебо (78 из 264 [29,5%] против 76 из 177 [42,9%]; отношение рисков 0,70; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,51–0,96), и более низкой частотой госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям с относительным отношением риска 0,68 (0,48 в год против 0,70 в год; 95% ДИ 0,56–0,81). На 30-м месяце применение тафамидиса также ассоциировалось с более низкой скоростью снижения дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой ($P < 0,001$) и более низкой скоростью снижения балла по шкале KCCQ-OS ($P < 0,001$). Частота и характер побочных эффектов были схожими в обеих группах [148, 149].

В дальнейшем данное исследование было пролонгировано, все пациенты группы тафамидиса продолжили прием препарата, а пациенты плацебо переведены на него, но в различных дозах. Данное исследование продемонстрировало, что тафамидис в дозах 80 и 20 мг эффективно снижал смертность и частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с ATTR-СМ, однако данные о долгосрочной выживаемости и отсутствие опасений по поводу безопасности, связанных с дозировкой, подтвердили, что тафамидис в дозе 80 мг является оптимальной дозой [150].

Кроме того, в дальнейшем пролонгация исследования ATTR-ATC + LTE подтвердила преимущество в выживаемости в долгосрочной перспективе, причем медиана наблюдения составила 58,5 месяцев в группе непрерывного приема тафамидиса (n=176) и 57,1 месяцев в группе перехода от плацебо к тафамидису (n=177). Исследователи зарегистрировали 79 (44,9%) смертей в группе непрерывного приема тафамидиса и 111 (62,7%) в группе перехода от плацебо к тафамидису (коэффициент риска 0,59 [95% ДИ 0,44–0,79]; $P < 0,001$). Кроме того, смертность снижалась как в группе непрерывного приема тафамидиса (по сравнению с плацебо к тафамидису) у пациентов с ATTRv (0,57 [0,33–0,99]; $P = 0,05$), так и ATTRwt (0,61 [0,43–0,87]; $P = 0,006$). Так же такая же достоверная динамика отмечалась как у пациентов с ХСН ФК I-II NYHA (0,56 [0,38–0,82]; $P = 0,003$), так и с ФК III (0,65 [0,41–1,01]; $P = 0,06$) [151]. Полученные результаты подчеркивают важность ранней диагностики и лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии.

Следует отметить, что теоретические основы механизма действия данного препарата, а также результаты крупномасштабных исследований могут приводить лишь к замедлению прогрессирования заболевания. Однако ряд клинических наблюдений

демонстрирует не только улучшение толерантности к физической нагрузке, но и степени накопления РФП по данным скинтиграфии миокарда с остеотропными препаратами [152, 153].

В настоящее время тафамидис применяется в форме свободной кислоты 61 мг/сут., что биоэквивалентно тафамидису меглюмину 80 мг).

Акорамидис

Акорамидис — еще один пероральный стабилизатор TTR. Клиническое испытание акорамидиса было проведено в рамках исследования ATTRibute-CM (двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, n=632 пациента). Пациенты были рандомизированы в две группы 2:1, группа гидрохлорида акорамидиса в дозе 800 мг два раза в день или плацебо, длительность исследования составила 30 месяцев. Результаты исследования были успешными: у пациентов с ATTR-КМП применение акорамидиса по сравнению с плацебо привело к значительно лучшему результату, включающему смертность и заболеваемость ($p < 0,001$). Нежелательные явления были схожими в обеих группах [154].

Также как и с исследованием ATTR-АСТ с тафамидисом, исследование ATTRibute-CM было пролонгировано, при этом все пациенты были переведены на прием акорамидиса. Исследование продлилось 42 месяца (исследование OLE). В процессе длительного наблюдения доказано, что раннее начало и непрерывное использование акорамидиса связано с устойчивыми клиническими преимуществами относительно риска смерти и госпитализации, при этом не выявлено никаких новых клинически значимых проблем безопасности. Кроме того, отмечалось улучшение и клинико-функциональных характеристик. Так, уровень NT-proBNP, дистанция 6-минутной ходьбы, качество жизни (KCCQ-OS) свидетельствовали в пользу непрерывного приема акорамидиса [155].

В небольшом под-исследовании ATTRibute-CM [156], которое было выполнено учеными США и Великобритании, продемонстрировано, что акорамидис по сравнению с плацебо имел тенденцию к улучшению или стабилизации структурных и бивентрикулярных функциональных параметров МРТ сердца с контрастированием, причем к 30 месяцу у 12,5% пациентов, принимающих акорамидис наблюдалась регрессия амилоида, что не согласуется с естественным течением ATTR-СМ, также как и в наблюдениях за пациентами, находящимися на тафамидисе [152, 153]. Это указывает на возможную активацию макрофагальных процессов в условиях прекращения непрерывного процесса амилоидогенеза стабилизаторами TTR, направленную на элиминацию накопившегося ранее амилоида.

Препараты, влияющие на синтез TTR

Патисиран

Патисиран — это небольшая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (РНК), которая вводится парентерально каждые три недели. Попадая в гепатоцит препарат воздействует на генетически консервативную последовательность 3'-области матричной РНК TTR, что приводит к деградации матричной РНК, опосредованной комплексом РНК-индуцированного сайленсинга (RISC), и подавлению синтеза TTR [157]. Первым исследованием изучения патисирана явилось исследование APOLLO (n=225), однако в это исследование включались пациенты с генетически обусловленной транстиретиновой полинейропатией и действительно было продемонстрировано преимущество патисирана по сравнению с плацебо по модифицированной шкале оценки нейропатических нарушений Plus 7 через 18 месяцев

терапии [158]. В этом же исследовании предусматривательно была выделена группа пациентов с сопутствующим кардиологическим поражением. Это были пациенты с утолщением стенок ЛЖ >13 мм без артериальной гипертензии и аортального стеноза. Так в этой группе ($n=126$; 56% от общей популяции) патисирин снизил среднюю толщину стенки левого желудочка ($p=0,017$), толщину стенки межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки и относительную толщину стенки на 18-м месяце по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе патисирин по сравнению с плацебо отмечалось увеличение КДО ($8,3\pm 3,9$ мл, $p=0,036$), снижение глобальной продольной деформации ($-1,4\pm 0,6\%$, $p=0,015$) и увеличение сердечного выброса ($0,38\pm 0,19$ л/мин, $p=0,044$) через 18 месяцев. Полученные благоприятные изменения со стороны параметров ЭхоКГ сопровождались и положительной динамикой уровня NT-proBNP через 9 и 18 месяцев (через 18 месяцев отношение кратности изменения патисирин/плацебо составило 0,45, $p<0,001$). Примечательно, что стойкий эффект влияния на NT-proBNP через 18 месяцев наблюдался во всей популяции пациентов APOLLO ($n=225$). Медиана продолжительности наблюдения составила 18,7 месяцев [159]. Вслед за этим исследованием последовало изучение патисирин у пациентов с ATTR-КМП. В исследовании APOLLO-B с традиционным для таких исследований дизайном было включено 360 пациентов с ATTR-КМП (ATTRwt или ATTRv). По данным проведенного исследования отмечалось снижение дистанции 6-минутной ходьбы как в группе патисирин, так и плацебо через 12 месяцев терапии, однако в группе патисирин данные изменения были достоверно менее значимыми, чем в группе плацебо, а качество жизни, оцененное в баллах по шкале KCCQ-OS увеличилось в группе патисирин и снизилось в группе плацебо ($p=0,04$). Вместе с тем, реакции, связанные с инфузией: артралгия и мышечные спазмы возникали чаще у пациентов в группе патисирин, чем в группе плацебо. Влияние на вторичную конечную точку, которая была определена, как смертность от всех причин, сердечно-сосудистые события и дистанция 6-минутной ходьбы через 12 месяцев, достигнута не была [160].

Вутрисирин

Вутрисирин представляет собой двухпочечную малую интерферирующую РНК, которая специфично воздействует на матричную РНК TTR. В гепатоцитах он вызывает деградацию матричной РНК TTR, опосредованную RISC, ингибируя продукцию TTR как дикого, так и вариантного типов. Препарат, также как и патисирин, вводится парентерально.

Проведено два крупных исследования, посвященных изучению вутрисирин у пациентов с транстиретиновой полинейропатией и КМП: HELIOS-A и HELIOS-B.

HELIOS-A ($n=164$) – это международное открытое исследование III фазы, сравнивающее эффективность и безопасность вутрисирин с группой плацебо (исследование APOLLO), в исследование включались пациенты с ATTR-ПН. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в группы, которым вводили вутрисирин 25 мг подкожно каждые 3 месяца (Q3M) или патисирин 0,3 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (Q3W) в течение 18 месяцев. В данном исследовании вутрисирин продемонстрировал сдерживания прогрессирования заболевания, которое оценивалось при помощи специальных шкал неврологических изменений, вместе с тем улучшалось качество жизни при удовлетворительном профиле безопасности. Вутрисирин не уступал по положительному влиянию патисирину [161]. Кроме того, в рамках данного исследования был определен и ряд кардиологических точек: в подгруппе пациентов с сер-

дечной недостаточностью вутрисирин ($n=40$) по сравнению с внешним плацебо ($n=36$) продемонстрировал снижение уровня NT-proBNP, увеличение ударного объема ЛЖ и сердечного выброса. Кроме того, при оценке сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc у 32/47 (68,1%) и 31/48 (64,6%) пациентов наблюдалось снижение нормализованного общего поглощения левым желудочком и соотношения сердце-контралатеральное легкое, соответственно. Степень накопления радиофармпрепарата по шкале Перуджини была снижена или не изменилась по сравнению с исходным уровнем у 55/57 (96,5%) пациентов [162].

HELIOS-B ($n=655$) – двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование, целью которого было изучить влияние вутрисирин на смертность от любой причины и сердечно-сосудистых события у пациентов с ATTR-КМП. Как вторичные конечные точки были определены как изменения дистанции 6ТШХ и качества жизни (KCCQ-OS). В исследовании было продемонстрировано, что терапия вутрисирин приводила к более низкому риску смерти от любой причины и повторных сердечно-сосудистых событий, чем плацебо (коэффициент риска в общей популяции 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,56–0,93; $P=0,01$; коэффициент риска в популяции монотерапии 0,67; 95% ДИ, 0,49–0,93; $P=0,02$) и более низкому риску смерти от любой причины в течение 42 месяцев (коэффициент риска в общей популяции 0,65; 95% ДИ, 0,46–0,90; $P=0,01$). Кроме того, в группе приема вутрисирин отмечалось достоверное замедление снижения дистанции 6ТШХ, чем в плацебо ($p<0,001$) и меньшему снижению баллов KCCQ-OS ($p<0,001$). Кроме того, препарат продемонстрировал высокую степень безопасности [163]. В следующей пролонгированной открытой фазе данного исследования были подтверждены данные о достоверном снижении риска сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу СН, дополнительных визитов к врачу на фоне приема вутрисирин у пациентов с ATTR-АМП [164].

Эплонтерсен

Эплонтерсен — это препарат из группы антисмысловых олигонуклеотидов (ASO), разрабатываемый для лечения ATTRv, связываясь с матричной РНК TTR в печени, подавляет его экспрессию и снижает уровень белка в крови, что приводит к предотвращению образования амилоидных отложений. Препарат вводится подкожно.

В исследовании NEURO-TTRansform, в котором приняли участие 168 пациентов с полинейропатией ATTRv 1 или 2 стадии заболевания. Исследование не было рандомизированным, эплонтерсен вводили подкожно каждые 4 недели ($n=144$), контрольной группой были представлены пациенты получающие инотерсен ($n=24$) и группа плацебо еженедельно (в исследовании NEURO-TTR; $n=60$). В данном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с ATTRv-ПН в группе лечения эплонтерсеном наблюдались изменения, соответствующие значительному снижению концентрации транстиретина в сыворотке, меньшим проявлениям нейропатии и лучшему качеству жизни по сравнению с исторической группой плацебо [165].

Кроме того, в рамках данного исследования была выделена группа пациентов со смешанным вариантом течения ATTR и 49 пациентов [34%] страдали ATTR-КМП. В подгруппе кардиомиопатии через 65 недель лечения эплонтерсеном было выявлено улучшение по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо как ФВ ЛЖ на 4,3% (95% доверительный интервал 1,40–21,01; $p=0,049$), так и ударного объема на 10,64 мл (95% доверительный интервал 3,99–17,29; $p=0,002$), что позволило сделать вывод о способности эплонтерсена стабилизировать или улучшать структурные и функциональные характеристики

сердца у данной категории пациентов [166].

Дальнейшее изучение влияния эплонтерсена на ATTR-КМП проводится в рамках исследования CARDIO-TTRansform (NCT04136171), результаты которого будут известны в ближайшее время.

Проблемы в назначении специфической терапии ATTR

В настоящее время существуют проблемы в назначении специфической терапии ATTR, которая обусловлена доступностью препаратов и высокой их стоимостью не только в РФ, но и странах Европы, Азии и США. Кроме того, следует отметить, что при назначении терапии отмечается отсроченное действие, что по совокупности факторов должно определять когорту пациентов, которые от назначения специфической терапии могут получить максимальную пользу. Перед назначением терапии необходимо оценить среднюю продолжительность жизни пациента, которая может быть обусловлена как IV ФК ХСН, так и тяжелой сопутствующей патологией. Пациентам с сопутствующим тяжелым некорригированным АС, значительной дисфункцией почек (СКФ < 25 мл/мин/1,73 м²), крайне низкой дистанцией 6ТШХ (менее 100 метров) специфическая терапия не показана, данная категория пациентов нуждается в симптоматической терапии и паллиативной помощи [167].

Новые горизонты в лечении ATTR

Как уже упоминалось выше, все известные на сегодняшний день препараты могут замедлить прогрессирование отложения амилоида в различных органах и тканях. Однако, с учетом того, что у многих пациентов выявление заболевания происходит на уже клинически значимых стадиях заболевания, разработка новых методов лечения, направленных на элиминацию уже отложившегося амилоида является весьма актуальной.

Этот процесс может быть ускорен специфическими антителами, нацеленными на амилоидные фибриллы, которые активируют комплемент-опосредованные макрофаги и гигантоклеточный фагоцитоз, что, возможно, способствует восстановлению функции органа. Оценка терапевтического эффекта антиамилоидных препаратов всё ещё остаётся предметом исследований. В последние годы несколько моноклональных антител, направленных на борьбу с амилоидными отложениями, прошли клинические испытания с неоднозначными результатами. Недавние обнадеживающие результаты исследований фазы I/II, новые антиамилоидные препараты и новые методы конструирования антител вселяют надежду на то, что эффективное удаление амилоида будет достигнуто в ближайшем будущем, что ускорит восстановление органов и повысит качество жизни и выживаемость [168].

NI006 — это рекомбинантное человеческое антитело к ATTR, разработанное для удаления ATTR фагоцитарными иммунными клетками. Препарат вводился парентерально каждые 4 недели, 4 месяца. Было проведено рандомизированное исследование 1 фазы, в котором приняли участие 40 пациентов с диким типом или вариантом ATTR-КМП и ХСН. Самым главным выводом данного исследования 1 фазы явилось подтверждение безопасности: применение NI006 не было связано с какими-либо очевидными серьезными побочными эффектами, связанными с препаратом. Хотя и выборка пациентов была небольшой, и исследование не обладало статистической или выводной мощностью, тем не менее было продемонстрировано, что NI006, по видимому, снижает NT-proBNP, уровни тропонина, поглощение сердечного индикатора при скинтиграфии и ECV при МРТ сердца через 12 месяцев [169].

В настоящее время генная терапия уже не является вымыс-

лом научных фантастов, данный вид терапии уже находит клиническое применение у пациентов с генетически обусловленными заболеваниями. При данной патологии также проводятся активные исследования генной терапии. **NTLA-2001** — это терапевтический препарат для редактирования генов *in vivo*, предназначенный для лечения ATTR-амилоидоза путём снижения концентрации TTR в сыворотке крови. Препарат основан на системе коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных кластерами и ассоциированной эндонуклеазой Cas9 (CRISPR-Cas9) и включает липидную наночастицу, инкапсулирующую информационную РНК для белка Cas9, и одиночную направляющую РНК, воздействующую на *TTR*.

Доклинические исследования NTLA-2001 продемонстрировали стойкое подавление экспрессии *TTR* после однократного введения препаратов (n=6) у пациентов с ATTR-ПН. Последовательные оценки безопасности в течение первых 28 дней после инфузии у пациентов выявили небольшое количество нежелательных явлений, а те, которые возникали, были лёгкой степени выраженности. Наблюдались дозозависимые фармакодинамические эффекты. На 28-й день среднее снижение концентрации белка TTR в сыворотке от исходного уровня составило 52% (диапазон от 47 до 56) в группе, получавшей дозу 0,1 мг на килограмм, и 87% (диапазон от 80 до 96) в группе, получавшей дозу 0,3 мг на килограмм, что может говорить о данном виде терапии лечения ATTRv, как перспективном [170]. Полученные данные служат клиническим подтверждением концепции редактирования генов *in vivo* с помощью CRISPR-Cas9 в качестве терапевтической стратегии в лечении ATTR. Исследования в этом направлении были продолжены и в следующий протокол было включено уже 12 пациентов с ATTR-КМП и различным ФК ХСН. Это исследование также подтвердило значительное снижение уровня TTR и высокую степень безопасности проводимой терапии [171].

Таким образом, на сегодняшний день на территории Российской Федерации возможно применение следующих видов специфической терапии ATTR:

При неврологическом варианте ATTR:

- при неврологическом варианте ATTR показан пероральный пожизненный прием препарата Тафамидис 20 мг (селективный стабилизатор тетрамерной структуры транстиретина, действие препарата описано выше).
- пожизненный прием препарата Эплонтерсен 45 мг в виде подкожных инъекций с помощью автоматической шприц-ручки (сайленсер – связывается с матричной РНК, кодирующей белок транстиретин, и блокируют трансляцию белка в клетках печени, предотвращая образование амилоида, как вариантного, так и дикого типа (действие препарата описано выше) [165, 195, 196].

При кардиологическом варианте ATTR:

пациентам как с ATTRv, так и с ATTRwt показан прием Тафамидиса 61 мг и ХСН с целью регресса симптомов, снижения госпитализаций по причине ХСН и улучшения клинических исходов.

При смешанном варианте (ATTR-ПН + ATTR-КМП):

назначаемая доза Тафамидиса составляет 61 мг, в связи с тем, что доза 20 мг существенного влияния на кардиологические симптомы не оказывает.

ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение ХСН у больных с амилоидной КМП может представлять существенные сложности. Неудачные результаты значительного числа клинических исследований, которые не

продемонстрировали эффективность терапии ХСН с сохранной ФВ часто связывают с тем, что в состав этой группы попадали больные с разными вариантами амилоидоза. Для больных с ХСН со сниженной ФВ такие сведения отсутствуют, возможности лечения ограничиваются существенно меньшей переносимостью лекарственных препаратов, являющихся обязательными компонентами лечения.

Диуретическая терапия

Петлевые диуретики

Являются основой лечения отечного синдрома, который осложняет течение АКМП. Вместе с тем, следует помнить, что отеки нижних конечностей могут быть следствием не только ОДСН, но и проявлением гипопроteinемии и поражением мягких тканей, что часто сопровождается AL-амилоидоз. Данный факт требует объективизации отечного синдрома: уточнение иных проявлений ОДСН по большому кругу кровообращения (увеличение размеров печени, расширение нижней полой вены по данным ЭхоКГ и УЗИ, повышение ЦВД). Отечный синдром может носить рефрактерный характер, что требует назначения больших доз петлевых диуретиков. В целом диуретическая терапия проводится согласно существующих рекомендаций по лечению ХСН [1]. Однако лечение диуретиками следует назначать с осторожностью, чтобы предотвратить чрезмерный диурез, который может привести к значительному снижению преднагрузки с ухудшением функции почек и провокации гипотонии, которая и так сопутствует клинической картине заболевания ввиду вегетативной дисфункции.

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР)

Могут применяться в сочетании с петлевыми диуретиками у пациентов с АКМП не только с целью усиления диуретического эффекта (в таком случае могут быть использованы большие дозы спиронолактона), но и с точки зрения усиления реабсорбции калия [172].

Как известно, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) уменьшает фиброз сердца у пациентов с СН, что может быть полезным для пациентов с амилоидозом сердца. Следовательно, учитывая минимальное влияние на уровень АД и антифибротическое действие, АМКР могут оказаться наиболее эффективными в этой ситуации. Субанализ исследования TOPCAT, в котором была ретроспективно выделена группа пациентов с характерными для амилоидоза параметрами ЭхоКГ продемонстрировал, что применение спиронолактона приводило к уменьшению количества смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу СН или ВСС по сравнению с плацебо в данной группе пациентов ($P=0,024$) [172]. По результатам ретроспективного анализа всех пациентов, у которых в Национальном центре амилоидоза Великобритании был диагностирован АТТР-КМП, выявлено, что 925 (39,0%) пациентов получали терапию АМКР (742 пациента (80,2%) получали спиронолактон, а 183 пациента (19,3%) — эплеренон), причем у 47,5% была сниженная ФВЛЖ ($\leq 40\%$). Кроме того, пациенты, которым была назначена терапия АМКР были более тяжелыми, о чем свидетельствовали меньшая дистанция 6ТШХ, более высокий уровень NT-proBNP и более низкая СКФ. Также эти пациенты характеризовались худшими эхокардиографическими показателями: большая площадь правого предсердия, меньший ударный объем, более низкая ФВЛЖ, более низкий TAPSE, более высокий E/e' и худшая продольная деформация по сравнению с пациентами не получавшими данную терапию. Дозы были небольшими: наиболее часто назначаемая доза обоих препаратов составляла 25 мг ($n=657$, 71,0%), затем 50 мг ($n=79$,

8,5%). Тем не менее, в ходе наблюдения 69 (7,5%) пациентам АМКР были отменены или их доза была уменьшена (31 пациенту (3,4%). Следует отметить, что из всех проанализированных групп препаратов только АМКР были связаны с более низким риском смертности (HR 0,82 (95% ДИ 0,71–0,94), $P=0,004$), причем как в группе пациентов с ФВ ЛЖ $>40\%$, что подчеркивает необходимость назначения терапии АМКР на ранней стадии заболевания. Вместе с тем, исследователи предположили, что при условии большей выборки значимыми были бы результаты и в группе пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ [173].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГКТ2)

Являются перспективными препаратами для лечения ХСН у пациентов с АКМП в первую очередь за счет минимального влияния их на гемодинамику.

В ряде ретроспективных анализах иНГКТ2 продемонстрировали хорошую переносимость и связаны с благоприятными эффектами у пациентов с АТТР-КМП [174–177].

Назначение иНГКТ 2 типа обладало хорошим профилем безопасности, особенно в плане развития гипотонии, тем не менее частота отмены иНГКТ2 типа из-за побочных эффектов у пациентов с АТТР-КМП регистрировалась от 4,5 до 11% и как правило ввиду развития мочевых инфекций [177].

Ряд исследований продемонстрировали, что иНГКТ 2 типа не только хорошо переносятся и приводят к снижению ФК ХСН, уровня NT-proBNP, но и доз петлевых диуретиков у некоторых пациентов [174,175]. В другом исследовании применение иНГКТ-2 было связано со значительным снижением веса, дозы петлевых диуретиков и мочевой кислоты [176]. В мире рандомизированных, проспективных исследований влияния иНГКТ2 на прогноз пациентов с АКМП не проводилось. Тем не менее, проводился анализ проспективного реестра, проведенного в референсном центре по гипертрофическим кардиомиопатиям, в который было включено 116 пациентов с подтвержденной АТТР-КМП. Терапия иНГКТ 2 типа была ассоциирована с более низкой смертностью пациентов (HR 0,457, 95%CI 0,227–0,922, $P=0,029$). Причем эта связь сохранялась после поправки на возраст и пол (HR 0,479, 95%CI 0,235–0,977, $P=0,043$) и после дополнительной поправки на СКФ, NT-proBNP, LVEF и сопутствующую терапию тафамидисом (HR 0,328, 95%CI 0,141–0,760, $P=0,009$). [178]. Еще в одно наиболее крупное исследование было включено 2356 пациента с АТТР-КМП (2014–2022 гг.), в окончательный анализ вошло 260 пациента (11%), которые получали иНГКТ-2 типа. Было также продемонстрировано снижение риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от фракции выброса ЛЖ, причем период наблюдения составил 28 месяцев (Q1–Q3: 18–45 месяцев) [177]. Результаты ретроспективного когортного анализа, в который были включены пациент с АТТРwt показали, как факт снижения риска ОДСН (коэффициент риска [OR] 0,64, 95% доверительный интервал [ДИ]: от 0,48 до 0,86, $p<0,01$), так и госпитализаций по всем причинам (OR 0,72, 95% ДИ: от 0,58 до 0,91, $p<0,01$). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению смертности от всех причин (HR 0,83, 95% CI: 0,63–1,08, $P=0,165$), хотя и статистически незначимая. [179]. И наконец, данные метаанализа (9766 пациентов), проведенного в 2024 году продемонстрировали факт значительного снижения смертности от всех причин [коэффициент риска (HR) 0,54, 95% доверительный интервал (CI) 0,44–0,66], сердечно-сосудистой смертности (HR 0,39, 95% CI 0,23–0,65), серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (HR 0,71, 95% CI 0,61–0,83) и госпитализаций из-за сердечной недостаточности (HR 0,63, 95% CI 0,52–0,77) на фоне приема иНГКТ2 по сравнению

с группой пациентов, не принимающих иНГКТ2. Исследователи предположили, что иНГКТ2 может быть связано с более благоприятным прогнозом у пациентов с АТТН-КМП [180].

Кроме того, актуальным остается вопрос не только влияния иНГКТ2 типа на прогноз пациентов с АКМП, но и на клинический статус пациентов и динамику биомаркеров. Благоприятное влияние на уровень биомаркеров в частности NT-proBNP было отмечено в ряде наблюдений [176-177].

Еще одним важным аспектом является влияние иНГКТ 2 типа на функцию почек, нарушение которой у пациентов с амилоидозом развивается как по причине вовлечения почек в системный процесс, так и по причине развития кардио-ренального континуума у больных с ХСН. Porcari A. at all отметили, что через 12 месяцев лечение иНГКТ2 типа связано с более медленным снижением функции почек [177]. Кроме того, отмечается и снижение риска острого почечного повреждения у пациентов с АКМП на фоне приема иНГКТ 2 (HR 0,53, 95% CI: 0,35 to 0,79, $p < 0,01$) [179].

Кроме того, применение иНГКТ2 было безопасным и эффективным у пациентов и с АЛ-АКМП, что было подтверждено в небольшом проспективном исследовании [204].

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

Еще один класс препаратов, которые рекомендованы для лечения пациентов с СН сниженной ФВ ЛЖ. Вместе с тем, у пациентов с АКМП развивается СН с сохраненной ФВ ЛЖ, однако данное заболевание нередко осложняется развитием как ФП/ТП, так и желудочковых нарушений ритма. По данным ретроспективного анализа было выявлено снижение риска смертности в группе пациентов с АТТН-КМП с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, принимающих малые дозы БАБ [181].

В другом ретроспективном анализе, который включал только пациентов с АЛ-АКМП БАБ получало 53 пациентов (22,5%), причем показанием к назначению БАБ явились ФП и ИБС. В последующем практически у половины пациентов терапия в последующем была отменена. Дальнейший анализ показал, что у пациентов с плохой переносимостью БАБ наблюдалась худшая выживаемость, по сравнению с пациентами, кому терапия была продолжена, что позволяет утверждать: непереносимость БАБ у пациентов с сердечной АЛ-АКМП является показателем неблагоприятного исхода [182].

По данным метаанализа, в который были включены исследования пациентов с АКМП как АТТН, так и АЛ-АКМП (3688 с АТТН-АКМП и 502 с АЛ-АКМП), более половины пациентов (52%) получали бета-блокаторы, а частота отмены бета-блокаторов составила 28%. Смертность от всех причин составила 33% (диапазон: 13–51%) после медианного периода наблюдения от 13 до 36 месяцев. Получены неоднозначные результаты: в семи исследованиях установлена обратная связь между объединенным риском смертности и использованием терапии бета-блокаторами в любой момент времени (RR 0,48, 95% ДИ 0,29–0,80, $I^2=83\%$, $P=0,005$). Не выявлено связи между смертностью и использованием бета-блокаторов (RR 0,65, 95% ДИ 0,29–1,47, $I^2=88\%$, $P=0,30$) в трех клинических исследованиях с включением только пациентов с АТТН-СМ. Три исследования, в которых участвовали как пациенты с АТТН-СМ, так и с АЛ-СМ, продемонстрировали связь использования бета-блокаторов со снижением смертности (OR 0,43, 95% ДИ 0,29–0,63, $I^2=4\%$, $P<0,001$). И одно исследование, включавшее только пациентов с АЛ-АКМП, продемонстрировало улучшение выживаемости у 53%, которые смогли переносить терапию бета-блокаторами (OR 0,26, 95% ДИ 0,08–0,79, $P=0,02$) [183].

Еще в одном метаанализе не было получено однозначных ре-

зультатов относительно пациентов с различными типами и ФВ ЛЖ [184].

Таким образом, возможность применения БАБ в первую очередь обусловлена переносимостью данной группы препаратов, что, по всей видимости, зависит от стадии заболевания. Наибольшую пользу могут получить пациенты с тахисистолией ФП/ТП и сопутствующей ИБС, а также пациенты с ФВ ЛЖ менее 40%. При назначении БАБ следует помнить об особенностях внутрижелудочковой гемодинамики у пациентов с рестриктивным паттерном диастолической функции ЛЖ, что требует обеспечения сохранения адекватного минутного объема сердца. Как и с иАПФ/АРНИ/АРА требуется проведение рандомизированных исследований у пациентов с АКМП.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

Как уже было указано ранее, применение любых вазодилаторов плохо переносится пациентами с АКМП. Тем не менее, проведено немало ретроспективных анализов, посвященных изучению возможности и целесообразности применения иАПФ у пациентов с АКМП. Так в наиболее крупном анализе было изучено 2371 пациентов в АТТН-АКМП. 1362 (57,4%) пациента получали лечение ингибиторами АПФ или БРА (60,5% у пациентов с ФВ $\leq 40\%$) на момент постановки диагноза. По всей видимости, более тяжелый фенотип ХСН, ХБП являлись основанием для назначения иАПФ/БРА. Однако, различий в риске смертности между пациентами принимавшими и не принимавшими иАПФ/БРА как в группе с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ выявлено не было [181].

В ретроспективном анализе, включавшем 480 пациентов с АТТН-АКМП 257 (54%) пациентов получали лечение иАПФ (АТТНwt: 176 пациентов (72%), АТТНrv: 81 пациент/34%) и 239 (50%) пациентов получали бета-блокаторы (АТТНwt: 162 пациента/68%, АТТНrv: 77 пациентов/32%), было продемонстрировано, что у пациентов с АТТНrv и получавших терапию иАПФ и БАБ выживаемость была значительно хуже, а при АТТНwt различия между получавшими и не получавшими иАПФ/БАБ относительно клинических данных и выживаемости получено не было [185]. Недавний анализ этих же авторов истории болезни 403 пациентов с АТТН-АКМП (АТТНwt: $n=268$, АТТНrv: $n=135$) продемонстрировал, что 43 пациента (32%) с АТТНrv и 140 пациентов (52%) с АТТНwt получили терапию ХСН (иАПФ/БАБ). Выживаемость была значительно хуже у пациентов, получавших терапию ХСН в группе АТТНrv (46 против 83 месяцев, $P=0,0007$) по сравнению с группой без терапии. Значительно лучшая выживаемость наблюдалась у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ИБС, АГ) и терапией ХСН среди пациентов с АТТНwt ($P=0,004$) [186].

На основании данных исследований можно еще раз сделать вывод, что гипотония у пациентов с АКМП является признаком неблагоприятного исхода, а АГ, которая, как правило сопутствует у пациентов старшей возрастной группы, т.е. АТТНwt, в какой-то мере может обеспечить безопасность проводимой терапии иАПФ и БАБ. Кроме того, гипотония, как следствие вегетативной дисфункции, чаще всего развивается у пациентов с АТТНrv, следовательно и полученные результаты представляются очевидными.

Лечение фибрилляции предсердий

Ремоделирование предсердий, которое происходит как по причине диастолической дисфункции ЛЖ, повышения давления наполнения, так и инфильтрации амилоидными депозитами миокарда предсердий способствует увеличению распространенности ФП при любом типе амилоидоза [187].

Тромбоэмболические события встречаются у пациентов с АКМП в 16%. Их частота оценивается в 1,64 события на 100 пациенто-лет и особенно высока у пациентов с ФП без антикоагулянтной терапии — 4,8 на 100 пациенто-лет [188]. Именно поэтому антикоагулянтная терапия рекомендуется при любой форме ФП при отсутствии противопоказаний, независимо от балла по шкале CHA2DS2-VASC. Кроме того, антикоагулянтная терапия показана пациентам с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, внутрисердечным тромбозом [189].

Риск предсердного тромбоза повышен даже у пациентов с синусовым ритмом из-за инфильтрации предсердий амилоидом и отсутствия механической систолы предсердий. Распространенность внутрисердечных тромбов у пациентов с АТТН-СМ с синусовым ритмом составила 1,1% [43]. Внутрисердечные тромбы чаще встречались у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией желудочков и дилатацией предсердий, а также с более высокой степенью инфильтрации амилоида (измеренной по электрофоретическому объему). Так распространенность системной эмболии у пациентов с АТТН-СМ с синусовым ритмом составила 2,4%, а заболеваемость — 1,3 на 100 пациенто-лет [193]. Тем не менее, окончательного мнения относительно назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с АКМП при синусовом ритме не сформировано. Очевидно, что в каждом конкретном случае необходимо решение необходимо принимать индивидуально и коллегиально, учитывая риски кровотечений, которые также повышены у пациентов с системным амилоидозом ввиду отложения амилоида как в сосудистой стенке, так и в слизистом и подслизистом слое кишечника.

Амиодарон обычно является препаратом первой линии для контроля ритма. Также может быть рассмотрена катетерная абляция. Однако ввиду особенностей диффузного процесса в миокарде, обширных полей фиброза частота рецидивов после катетерных методов лечения остается высокой (83%), с отношением риска развития предсердной тахикардии/ФП после абляции 5,4 по сравнению с пациентами без амилоида [191].

Для контроля частоты сердечных сокращений наиболее часто используются бета-блокаторы, однако следует учитывать, что при наличии рестриктивного паттерна снижение частоты сердечных сокращений может значительно снизить сердечный выброс. Поскольку дигоксин связывается с амилоидными фибриллярными структурами, его применение небезопасно, следует применять с осторожностью, в низких дозах и под тщательным контролем уровня дигоксина и функции почек [192].

Лечение желудочковых нарушений ритма

Желудочковые аритмии не являются наиболее частой причиной смерти у пациентов с АТТН-СМ, и польза имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для первичной профилактики внезапной сердечной смерти неясна.

Лечение нарушений проводимости сердца

У пациентов с АКМП внезапная сердечная смерть часто обусловлена брадиаритмией или отсутствием пульсовой электрической активности [193]. Тем не менее, клинических исследований не достаточно, чтобы рекомендовать имплантацию кардиостимулятора с профилактической целью. Имплантация кардиостимулятора должна проводиться согласно имеющимся стандартным рекомендациям [194].

Особенности ведения пациентов с АТТН-ПН (симптоматическая терапия)

При нейропатическом болевом синдроме в соответствии с рекомендациями EFNS назначается препарат из терапии первой линии (монотерапия или комбинация): трициклический антиде-

прессант (амитриптилин), противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин). При назначении препаратов следует учитывать риск падений у пациентов с АТТН-ПН, имеющих ортостатическую гипотензию [199, 200].

Также симптоматическое лечение включает в себя коррекцию поражения ЖКТ (противодиарейные препараты), средства для лечения ортостатической гипотензии (минералокортикостероиды или глюкокортикостероиды, хотя их применение может привести к декомпенсации сердечной недостаточности; возможно назначение α -адреномиметика мидодрина, однако его применение требует осторожности), диуретики для пациентов с сердечной недостаточностью, профилактическую имплантацию пейсмекера при тяжелых нарушениях проводимости сердца или витрэктомии/трабекулэктомии для лечения офтальмологической формы амилоидоза или глаукомы соответственно [201].

Принципы терапии AL-амилоидоза

Терапия AL-амилоидоза осуществляется врачами гематологами, гематологами-онкологами. Для лечения AL-амилоидоза применяются различные схемы полихимиотерапии (ПХТ).

Современные принципы терапии AL-амилоидоза направлены на максимально возможную редукцию аберрантных плазматических клеток с целью уменьшения синтеза СЛЦ и образования амилоида. Целью терапии является быстрое достижение гематологического ответа. Достижение органный (клинический) ответа требует значительного времени и чаще наблюдается при полном гематологическом ответе или очень хорошей частичной ремиссии. В 2022 г. рабочей группой EHA-ISA целью терапии AL-A было принято считать достижение полного гематологического и органный ответа [202].

Для лечения впервые диагностированного AL-A применяют различные комбинации препаратов (даратумумаб (Dara), бортезомиб (V), циклофосфамид (C), мелфалан (M), дексаметазон (d), в отдельных случаях используют другие препараты, применяемые в лечении множественной миеломы. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с AL-A без тяжелого поражения внутренних органов, а также пациентов 65-70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). Пациентам старше 65 лет или при наличии тяжелой органный дисфункции следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК [203]. Схемы лечения приведены в [таблице 8](#).

Эффективность протокола DaraVCd подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным AL-A на I-IIA стадии. Даратумумаб вводили подкожно. Частота гематологического ответа составила 92%, в том числе полная и очень хорошая частичная ремиссия — 79%. У 42% пациентов наблюдали сердечный ответ, у 54% — почечный ответ на терапию [207]. Однако результаты терапии AL-A на IIIB стадии остаются неудовлетворительными. Для этой когорты пациентов проводится открытое многоцентровое исследование II фазы EMN 22 по применению даратумумаба в монорежиме. Даратумумаб вводили в монорежиме: внутривенно (16 мг/мл) или подкожно в фиксированной дозе 1800 мг еженедельно во время циклов 1-2, раз в две недели для циклов 3-6 и один раз в 4 недели далее [216]. По предварительным данным у 71% больных с впервые выявленным AL-A

на IIIB стадии был получен гематологический ответ, в том числе в 52% случаях ПР и ОХЧР. Общая выживаемость в течение 12 мес. составила 53%. Возможно применение протокола DaraVCd с редукцией доз [216].

Эффективность бортезомибсодержащего режима VCd в лечении первичного AL-A подтверждена в крупных проспективных наблюдательских исследованиях [207, 217]. Гематологический ответ наблюдается у 65-75% больных. Полного и очень хорошего частичного ответа достигают 50% пациентов. Улучшение функции органов наблюдается в 27-30% случаев. Продолжительность лечения по схеме VCd составляет 6-8 циклов. С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба (наиболее часто развивается периферическая невропатия, препарат кардиотоксичен, могут возникать изменения со стороны крови, лекарственный гепатит и пр.) при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития полинейропатии. Пациентам с III стадией AL-A (Revised Mayo Clinic System) рекомендовано начинать терапию с введением бортезомиба в дозе 1 мг/м² 1 раз в неделю с повышением дозы при хорошей переносимости. Применение бортезомиба следует избегать у пациентов с нейропатией (периферической и автономной) [205, 206]. Доза циклофосфида, как правило, не превышает 300 мг/м² в неделю. При желудочковых нарушениях ритма и задержке жидкости более 3% от массы тела дозу дексаметазона снижают в два раза (до 20 мг) [206].

Открытое рандомизированное исследование III фазы показало преимущество протокола VMd, по сравнению с Md в лечении пациентов с впервые диагностированным AL-амилоидозом. Преимущество было доказано по частоте общего гематологического ответа (79% и 52%), полной и очень хорошей частичной ремиссии (64% и 39%), а также общей выживаемости. Рекомендовано проведение 6-8 циклов терапии [210].

Дозу мелфалана снижают на 50% при СКФ <30 мл/мин. На терапии VMd гематологический ответ (как минимум ЧР) должен быть достигнут после 3-го курса. При отсутствии гематологического ответа следует начать вторую линию терапии [206, 218].

В качестве альтернативной схемы, а также при наличии про-

тивопоказаний к применению бортезомиба возможно лечение по программе Md [205, 212].

С целью продления ремиссии заболевания желательны рассматривать возможность проведения высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [205, 208], однако данный вид терапии имеет ряд ограничений не только по возрасту пациентов, стадии заболевания, но и степени поражения органов, в первую очередь сердца.

По European Hematology Association (EHA) и International Society of Amyloidosis (ISA) по высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК при AL-A [208] показаниями для выполнения высокодозной консолидации являются: возраст менее 70 лет; поражение жизненно важных органов; фракция выброса левого желудочка $\geq 40\%$, NYHA класс <III; сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом $\geq 95\%$; систолическое АД в положении лежа ≥ 90 мм рт. ст.; функциональный статус по классификации ECOG ≤ 2 ; прямой билирубин <2 мг/дл; NT-proBNP <5000 пг/мл; Тропонин I <0,1 пг/мл, тропонин T <0,06 пг/мл. Однако следует учитывать, что даже при соблюдении противопоказаний к высокодозной химиотерапии трансплантат ассоциированная летальность составляет 4-7% [219, 220]. По данным клиники Mayo 15-летняя ОВ у пациентов после ауто-ТГСК составила 30%, и была существенно выше при достижении полной ремиссии (19,3 лет), по сравнению с пациентами с меньшей степенью гематологического ответа (19,3 и 5 лет соответственно) [221].

Следует учитывать, что при наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, декомпенсированная сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

С целью оценки эффективности проводимой терапии (гематологического ответа на терапию), диагностики рецидива (прогрессии) проводится определение СЛЦ иммуноглобулинов. Важно отметить, что определять концентрацию целесообразно лишь в сыворотке, вне инфекционных осложнений. Определение и мониторинг СЛЦ в моче не рекомендован [203]. Клинический ответ на терапию оценивают отдельно для каждого пораженного органа через 6 мес. от достигнутого гематологического ответа. Критерии гематологического и клинического

Таблица 8. Схемы лечения пациентов с впервые диагностированным AL-A – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет) и кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [203]

Table 8. Treatment regimens for patients with newly diagnosed AL-A who are not candidates for HDCT with auto-HSCT (over 65 years old) and candidates for HDCT followed by auto-HSCT [203]

Не кандидаты на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)	Кандидаты на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК
Пациентам с I-IIIА стадиями рекомендуется программа DaraVCd [205, 206, 207]	Рекомендуется проведение высокодозной консолидации, включающей ауто-ТГСК [205, 208]
Рекомендуется лечение по одной из программ VCd, VMd, Vd [205, 206, 209, 210]	Рекомендуется индукционный этап терапии [205, 211]
В качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба рекомендуется лечение по программе Md [205, 212]	В качестве индукционной терапии рекомендуется 4-6 курсов комбинированной терапии по программе VCd [205, 213, 206]
При отсутствии поражения сердца в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба рекомендована терапия с применением леналидомида (Rd, RCd) [205, 214, 215]	При противопоказании к назначению бортезомиба в качестве индукционной терапии рекомендована терапия с применением леналидомида: Rd, RCd [213, 214, 215]
	В качестве предтрансплантационного кондиционирования применяется мелфалан в дозе 140-200 мг/м ² , доза может меняться в зависимости от СКФ

ответов представлены в [таблице 9](#). Критерии прогрессирования заболевания представлены в [таблице 10](#).

К сожалению, рецидив развивается у большинства пациентов AL-A. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. Для лечения рецидива AL-A рекомендована Daga в монорежиме [205, 206, 222], возможно повторение проведенной терапии, в том числе по программам VMd, VCd, при длительной ремиссии более 2-х лет после первой линии терапии [205, 206, 207, 210], иксазомиб в сочетании с дексаметазоном (IxaD) [205, 206, 222], леналидомидсодержащих программ: Rd, RCd [205, 206, 214, 215], применение помалидомида + дексаметазоном (PomD) [205, 206, 223].

Полные схемы и дозы рекомендованной терапии представлены в регламентирующем документе [203].

Перспективы в лечении AL-амилоидоза

В настоящее время широко изучаются антифибриллярные антитела, которые обладают потенциалом удалять существующие амилоидные фибриллы из органов, активируя иммунные клетки, которые вызывают химическую и ферментативную деградацию существующих амилоидных фибрилл и индуцируют антитело-зависимый фагоцитоз фибрилл [224, 225]. Эти новые перспективные препараты, направленные на удаление уже отложившихся в органах амилоидных фибрилл, находятся в стадии изучения и восполнят пробел в терапии AL-амилоидоза в ближайшее время.

Таблица 9. Критерии гематологического (ГО), клинического ответов (КО) при AL-амилоидозе [203]

Table 9. Criteria for hematological (HR), clinical responses (CR) in AL amyloidosis [203]

Критерии ГО	Критерии КО
Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): содержание вовлеченной СЛЦ менее 20 мг/л или разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ менее 10 мг/л	Сердечный ответ: снижение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л у пациентов с исходным значением NT-proBNP >650 нг/л или повышение функционального класса сердечной недостаточности (на 2 и более класса при исходном классе по NYHA 3-4)
Строгий полный ответ (сПО/ПР): ПР плюс отсутствие абберантных плазматических клеток в костном мозге по результатам проточной цитофлуориметрии (при подсчете 2 млн клеток)	Почечный ответ: снижение суточной протеинурии на 30% от исходного значения или менее 500 мг/сутки при отсутствии прогрессирования почечной недостаточности (снижения СКФ более чем на 25% от исходного значения)
Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения менее 40 мг/л	Печеночный ответ: снижение содержания щелочной фосфатазы на 50% или уменьшение размеров печени на 2 см по результатам компьютерной томографии
Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения снизилась на 50%	
* Частичный ответ при низком исходном значении СЛЦ: разница СЛЦ после лечения менее 10 мг/л если исходно их концентрация составляла 20-50 мг/л	
Отсутствие гематологического ответа: снижение содержания СЛЦ иммуноглобулинов менее чем на 50%, если исходно их концентрация была более 50 мг/л	

Таблица 10. Критерии прогрессирования AL-амилоидоза [203]

Table 10. Criteria for the progression of AL amyloidosis [203]

Гематологическая прогрессия	Клиническая прогрессия
Рецидив после полной ремиссии: возобновление секреции парапротеина или нарушение отношения СЛЦ иммуноглобулинов. При этом содержание вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов должно увеличиться в два раза	Сердце: повышение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л или повышение Т-тропонина более на 33% или снижение фракции выброса на 10%
Прогрессия после частичной ремиссии: повышение на 50% содержания парапротеина сыворотки (более 5 г/л) или повышение на 50% количества белка Бенс-Джонса в моче (более 200 мг/сутки) или повышение вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов на 50% (более 100 мг/л)	Почки: повышение суточной протеинурии на 50% (не менее чем 1 г/сутки) или повышение содержания креатинина на 25% (или снижение СКФ более чем на 25%) Печень: повышение щелочной фосфатазы на 50%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022 Dec;29(4):213-219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636>
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017 Apr 4;135(14):1357-1377. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>

- Madan N, Kalra D. Clinical evaluation of infiltrative cardiomyopathies resulting in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Jun 30;21(2):181-190. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.02.65>
- Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015 Oct;32(10):920-8. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
- Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time Course of Common Clinical Manifestations in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Delay From Symptom Onset to Diagnosis.

- J Card Fail. 2018 Feb;24(2):131-133. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.12.005>
6. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
7. Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2022 Mar 14;18(2):17–26. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1066>
8. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, Padovani A, Filosto M. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol*. 2023 Oct 5;14:1242815. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1242815>
9. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, Atherton JJ, Stewart GJ, Fatkin D. Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020 Apr;29(4):575–583. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.019>
10. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019 Aug;7(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010>
11. Bukhari S. Cardiac amyloidosis: state-of-the-art review. *J Geriatr Cardiol*. 2023 May 28;20(5):361–375. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.05.006>
12. Porcari A, Razvi Y, Masi A, Patel R, Ioannou A, Rauf MU, Hutt DF, Rowczenio D, Gilbertson J, Martinez-Naharro A, Venneri L, Whelan C, Lachmann H, Wechalekar A, Quarta CC, Merlo M, Sinagra G, Hawkins PN, Fontana M, Gillmore JD. Prevalence, characteristics and outcomes of older patients with hereditary versus wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2023 Apr;25(4):515–524. <https://doi.org/10.1002/ehf.2776>
13. Aung N, Nicholls HL, Chahal CAA, Khanji MY, Rauseo E, Chadalavada S, Petersen SE, Munroe PB, Elliott PM, Lopes LR. Prevalence, Cardiac Phenotype, and Outcomes of Transthyretin Variants in the UK Biobank Population. *JAMA Cardiol*. 2024 Nov 1;9(11):964–972. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.2190>
14. Chandrashekar P, Alhuneafat L, Mannello M, Al-Rashdan L, Kim MM, Dungu J, Alexander K, Masri A. Prevalence and Outcomes of p.Val142Ile TTR Amyloidosis Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Oct;14(5):e003356. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003356>
15. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Rogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9):e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
16. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транзитретинного амилоидоза с полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):12–36. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>
 [Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A., Zhirov I.V., Adyan T.A., Grishina D.A., Deev R.V. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases*. 2021;11(3):12–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>]
17. Zaida L Almeida et al. Transthyretin mutagenesis: impact on amyloidogenesis and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2024 Nov;61(7):616–640. <https://doi.org/10.1080/10408363.2024.2350379>
18. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellie C, Plante-Bordeneuve V (2008) Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 15:181–186. <https://doi.org/10.1080/13506120802193720>
19. WHO classification of Tumours. Haematolymphoid tumours. *Tissues*. 5-th Edition. 2024. P.930.
20. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020; 16; 382(16):1567–1568. <https://doi.org/10.1056/nejmc1917321>
21. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016. 25; 387(10038):2641–2654. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x)
22. Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. 19; 17(1):278. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02414-6>
23. Baker KR. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2022. 14; 18(2):27–35. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1070>
24. Palladini G, Schönland S, Merlini G, Milani P, Jaccard A, Bridoux F, Dimopoulos MA, Ravichandran S, Hegenbart U, Roeloffzen W, Cibeira MT, Agis H, Minnema MC, Bergantim R, Hájek R, João C, Leonidakis A, Cheliotis G, Sonneveld P, Kastritis E, Wechalekar A. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J*. 2023 Jan 25;13(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00789-8>
25. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Foard D, Lachmann HJ, Quarta C, Fontana M, Gillmore JD, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019. 19;134(25):2271–2280. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000834>
26. Хышова В. А., Рехтина И. Г., Фирсова М. В., Менделеева Л. П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. Онкогематология 2021;16(3):74–82. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82>
 [Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleeva L.P. Difficulties in diagnosis of primary AL-amyloidosis. *Oncohematology*. 2021;16(3):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-3-74-82>]
27. Escher F, Senoner M, Doerler J, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol*. 2020;109:78–88. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01490-2>
28. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015. 32(10):920–8. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
29. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends Cell Biol* 2014; 24:506–514. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.05.003>
30. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia*. 2018; 32(10):2240–2249. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0060-x>
31. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(9):4188–4193. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912263107>
32. Mishra S, Guan J, Plovie E et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(1):H95–103. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00186.2013>
33. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Hear Fail*. 2019;7(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010>
34. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
35. Younis M, Ogbu I, Kalra DK. Optimizing drug therapies in cardiac amyloidosis. *Pharmacol Ther*. 2025 Jan;265:108758. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024>
36. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*. 2023 Feb 3;118(18):3517–3535. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac119>
37. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, Ciliberti P, Biagini E, Salvi F, Branzi A. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Jul;7(7):398–408. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.67>
38. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchowawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
39. Чайковская О.Я., Саидова М.А., Добровольская С.В., Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эхокардиографические особенности фенотипов амилоидной кардиомиопатии у пациентов с различными типами амилоидоза. *Терапевтический архив*. 2025;97(4):315–321. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.04.203168>
 [Chaikovskaya OY, Saidova MA, Dobrovolskaya SV, Shoshina AA,

- Nasonova SN, Zhirov IV, Tereshchenko SN. Echocardiographic features of amyloid cardiomyopathy phenotypes in patients with different types of amyloidosis. *Terapevticheskii arkhiv* 2025;97(4):315-321. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.04.203168>
40. Brito D, Albrecht FC, De Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart* 2023;18(1):59. <https://doi.org/10.5334/gh.1262>
 41. Jaiswal V, Agrawal V, Khulbe Y, Hanif M, Huang H, Hameed M et al. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: a state-of-the-art review. *European Heart Journal Open*. 2023;3(6):oead106. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead106>
 42. Ahammed MR, Ananya FN. Cardiac Amyloidosis: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnostic Approach, Applications of Artificial Intelligence, and Management Strategies. *Cureus*. 2024 Jul 2;16(7):e63673. <https://doi.org/10.7759/cureus.63673>
 43. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, Garcia-Pavia P, Gillmore JD, Hawkins PN, Fontana M. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1733-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.035>
 44. Napolitano A, De Michieli L, Sinigiani G, Berno T, Cipriani A, Spiezia L. Thromboembolic and Bleeding Events in Transthyretin Amyloidosis and Coagulation System Abnormalities: A Review. *J Clin Med*. 2023 Oct 20;12(20):6640. <https://doi.org/10.3390/jcm12206640>
 45. Fotiou D, Theodorakakou F, Spiliopoulou S, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kanellias N, Eleutherakis-Papaikovou E, Malandrakis P, Dialoupi I, Roussou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E, Dimopoulos MA, Kastritis E. Thrombotic and bleeding complications in patients with AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2024 May;204(5):1816-1824. <https://doi.org/10.1111/bjh.19331>
 46. Chacko L, Kotecha T, Ioannou A, Patel N, Martinez-Naharro A, Razvi Y, Patel R, Massa P, Venneri L, Brown J, Porcari A, Knott K, Manisty C, Knight D, Lockie T, Rakhit R, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, Ponticos M, Moon J, González A, Gilbertson J, Riefole M, Leone O, Xue H, Hawkins P, Kellman P, Gillmore J, Fontana M. Myocardial perfusion in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2024 Mar;26(3):598-609. <https://doi.org/10.1002/ehj.3137>
 47. Itzhaki Ben Zadok O, Vaxman I, Hoss S, Talmor-Barkan Y, Steinmetz T, Raanani P, Kornowski R, Hamdan A. Coronary Artery Disease and Microvascular Ischemia in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2025;148(4):452-461. <https://doi.org/10.1159/000542510>
 48. Bashir Z, Younus A, Dhillon S, Kasi A, Bukhari S. Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac amyloidosis. *J Investig Med*. 2024 Oct;72(7):620-632. <https://doi.org/10.1177/10815589241261279>
 49. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021; 268(6):2109-2122. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
 50. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31. PMID: 23425518; PMCID: PMC3584981. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
 51. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстретинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(3):12-36. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36>
 52. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13-24. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>
[Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13-24 (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>]
 53. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017;4:12-5.
[Zinov'eva O.E., Safiullina E.I. Transtretinovaia amiloidnaia polineiroptatiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017;4:12-5.]
 54. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12-25. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25>
 55. Mariani LL, Lozeron P, Theaudin M et al (2015) Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 78:901-916. <https://doi.org/10.1002/ana.24519>
 56. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017) Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 55:323-332. <https://doi.org/10.1002/mus.25257>
 57. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, Foffi S, Caponetti AG, Lorenzini M, Ferlini A, Rimessi P, Mattioli S, Violante FS, Rapezzi C. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):507-515. <https://doi.org/10.1002/ehf.1742>
 58. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, Shapiro D, Evans PJ, Maschke S, Kilpatrick SE, Tan CD, Rodriguez ER, Monteiro C, Tang WHW, Kelly JW, Seitz WH Jr, Hanna M. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17):2040-2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>
 59. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, Leicht BP, Hasbæk P, Mylin AK, Rørvig S, Lindkær TH, Johannesen HH, Gustafsson F. Screening for Cardiac Amyloidosis 5 to 15 Years After Surgery for Bilateral Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 6;80(10):967-977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.026>
 60. Maurer MS, Smiley D, Simsolo E, Remotti F, Bustamante A, Teruya S, Helmke S, Einstein AJ, Lehman R, Giles JT, Kelly JW, Tsai F, Blanner WS, Brun PJ, Riesenburger RI, Kryzanski J, Varga C, Patel AR. Analysis of lumbar spine stenosis specimens for identification of amyloid. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Dec;70(12):3538-3548. <https://doi.org/10.1111/jgs.17976>
 61. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):962-963. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9236>
 62. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, Castano A, Lehman RA, Weidenbaum M, Geller JA, Helmke S, Maurer MS. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid*. 2017 Dec;24(4):226-230. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1375908>
 63. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
 64. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
 65. Stoopler ET, Alawi F, Laidenbach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):734-40. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.01.003>
 66. Рехтина И.Г., Хышова В.А., Зозуля Н.И., Двирный В.Н., Менделеева Л.П. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):746-750. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202372>
 67. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3458-71. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050460>
 68. Sharma A, Bansal S, Jain R. Unique morphology of intratubular light chain casts in multiple myeloma: the amyloid cast nephropathy. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014 Oct-Dec;57(4):629-31. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.142712>
 69. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4):319-328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>
 70. Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Аншелес А.А., Чайковская О.Я., Добровольская С.В., Сергиенко В.Б., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Бойцов С.А. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. *Терапев-*

- тический архив 2024;96(4):321-329. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202677>
- [Nasonova SN, Zhironov IV, Shoshina AA, Osmolovskaya YF, Ansheles AA, Tchaikovskaya OY, Dobrovolskaya SV, Sergienko VB, Saidova MA, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives. *Terapevticheskii arkhiv* 2024;96(4):321-329. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202677>]
71. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Marume K, Yamamoto M, Ueda M, Yamashita T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Ogawa H, Ando Y, Anzai T, Tsujita K. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2018 Feb;5(1):27-35. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12203>
72. Zhang Y, Chaolu H. Diagnostic Role of NT-proBNP in Patients with Cardiac Amyloidosis Involvement: A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Aug;119(2):212-222. English, Portuguese. <https://doi.org/10.36660/abc.20210486>
73. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, Miller WL, Maleszewski JJ, Dispenzieri A. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep 6;68(10):1014-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
74. Gillmore JD, Dmyt T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezak T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins PN. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018 Aug 7;39(30):2799-2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
75. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):S14-26. PMID: 26734952. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000289>
76. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3751-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.029>
77. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 20;30(9):989-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
78. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. PMID: 37622657. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
79. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, Licchelli L, Sinigiani G, Tini G, Zampieri M, Sessarego E, Argirò A, Fumagalli C, De Gaspari M, Licordari R, Russo D, Di Bella G, Perfetto F, Autore C, Musumeci B, Canepa M, Merlo M, Sinagra G, Gregori D, Iliceto S, Perazzolo Marra M, Cappelli F, Rapezzi C. Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC CardioOncol.* 2022 Sep 7;4(4):458-470. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.007>
80. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014 Oct 1;114(7):1089-93. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.026>
81. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005 Feb 15;95(4):535-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028>
82. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, Desai M, Falk RH, Weiner RB, Klein AL, Phelan D, Grogan M. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022 Sep;35(9):A31-A40. PMID: 36064258. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.06.006>
83. Elena Arbelo, Alexandros Protonotarios, Juan R Gimeno, Eloisa Arbustini, Roberto Barriales-Villa, Cristina Basso, Connie R Bezzina, Elena Biagini, Nico A Blom, Rudolf A de Boer, Tim De Winter, Perry M Elliott, Marcus Flather, Pablo Garcia-Pavia, Kristina H Haugaa, Jodie Ingles, Ruxandra Oana Jurcut, Sabine Klaassen, Giuseppe Limongelli, Bart Loeys, Jens Mogensen, Iacopo Olivetto, Antonis Pantazis, Sanjay Sharma, J Peter Van Tintelen, James S Ware, Juan Pablo Kaski, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
84. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühn U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008 Jan;29(2):270-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
85. Благова О.В. и др. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению/ [идр.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:753-771. ISBN: 978-5-9704-4743-7 [Blagova O.V. et al. Diseases of the myocardium and pericardium: from syndromes to diagnosis and treatment. — М.: GEOTAR-Media, 2019:753-771 (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-4743-7]
86. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, Keren A, Merlo M, Sinagra G. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022 Dec 1;43(45):4679-4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>
87. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sanchowala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21;81(11):1076-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>. Epub 2023 Jan 23. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21;81(11):1135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.013>
88. Dorbala S., et al. (2021). "ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMIMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence Base and Standardized Methods of Imaging." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 14(7):e000029. <https://doi.org/10.1161/hci.0000000000000029>
89. Dmyt T, Maurer MS, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Karayal ON, Mundayat R, Suhr OB, Kristin AV. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart.* 2016 Feb 8;3(1):e000289. PMID: 26870387; PMCID: PMC4746524. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000289>
90. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:410-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.043>
91. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14. PMID: 25559473. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
93. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Jan;32(1):1-64. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30282592. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
94. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, Kuznetsova T, Voigt JU. Echo Parameters for Differential

107. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, Strehina S, Lane T, Moon J, Hutt DF, Kellman P, Petrie A, Hawkins PN, Gillmore JD. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):189-199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
108. Maggialetti N., Torrente A., Lorusso G., et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2024;14(4):407. <https://doi.org/10.3390/jpm14040407>
109. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, Maestrini V, Barcella W, Rosmini S, Bulluck H, Sayed RH, Patel K, Mahmood S, Bucciarelli-Ducci C, Whelan CJ, Herrey AS, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Manisty CH, Schelbert EB, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16):1570-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567>
110. Cai S, Haghighbayhan H, Chan KKW, Deva DP, Jimenez-Juan L, Connelly KA, Ng MY, Yan RT, Yan AT. Tissue mapping by cardiac magnetic resonance imaging for the prognostication of cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2024 May 15;403:131892. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131892>
111. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, Petrie A, Chacko LA, Razvi Y, Ravichandran S, Brown J, Law S, Quarta C, Mahmood S, Wisniewski B, Pica S, Sachchithanantham S, Lachmann HJ, Moon JC, Knight DS, Whelan C, Venneri L, Xue H, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD, Fontana M. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4722-4735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac363>
112. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6):1299-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.010>
113. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):488-97. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>
114. Lavall D, Vosschage NH, Geßner R, Stöbe S, Ebel S, Denecke T, Hagedorff A, Laufs U. Native T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis in patients with left ventricular hypertrophy. *Clin Res Cardiol*. 2023 Mar;112(3):334-342. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02005-2>
115. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, Petrie A, Chacko LA, Razvi Y, Ravichandran S, Brown J, Law S, Quarta C, Mahmood S, Wisniewski B, Pica S, Sachchithanantham S, Lachmann HJ, Moon JC, Knight DS, Whelan C, Venneri L, Xue H, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD, Fontana M. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4722-4735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac363>
116. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jul;17(7):413-426. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0334-7>
117. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, Audureau E, Bodez D, Rahmouni A, Deux JF. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Aug 16;20(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0478-3>
118. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A, Perlini S. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1203-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
119. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506. doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3
120. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, Nair AP, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving

- Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):e7-e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>. Epub 2020 Jun 1. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):e10. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000997>. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):e11. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000998>
121. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
122. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>
123. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>
124. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11;73(22):2872–2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
125. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 18;20(12):2982. <https://doi.org/10.3390/ijms20122982>
126. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016 Mar;21(1):5–9. <https://doi.org/10.1111/jns.12153>
127. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1912–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awn093>. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18524793; PMCID: PMC2442424
128. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, Sousa A, Noël LH, Sequeiros J. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Mar;18(3):532–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.3.532>
129. Papagianni A, Ihne S, Zeller D, Morbach C, Üçeyler N, Sommer C. Clinical and apparatus investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. *Amyloid*. 2022 Mar;29(1):14–22. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1976751>. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34632904.
130. Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K, Yoshimatsu M, Terazaki H, Obayashi K, Takeya M. Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. *Pathol Int*. 2001 Jun;51(6):476–80. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2001.01228.x>
131. Ikeda SI. [Cerebral amyloid angiopathy with familial transthyretin-derived oculoleptomeningeal amyloidosis]. *Brain Nerve*. 2013 Jul;65(7):831–42. Japanese.
132. Golbus JR, Wells JM, Dickinson MG, Hummel SL. Importance of Genetic Testing in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Med*. 2018;131(7):e303–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.005>
133. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S27–35. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000290>
134. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3'-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289–98. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu107>
135. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):430–457. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457>
- [Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430–457. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457>]
136. Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, Einstein AJ, DeLuca A, Kinkhabwala M, et al. Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis by Technetium Tc 99m Pyrophosphate: A Test in Evolution. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1221–1231. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.027>
137. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01252-4>
138. Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Poesen K, Delforge M, et al. Comparison of 2 Serum-Free Light-Chain Assays in CKD Patients. *Kidney Int Reports*. 2020;5(5):627–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.019>
139. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, Auer-Grumbach M, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23–24):742–761. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01781-z>
140. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23:215–224. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.307>
141. Rahel S, Flammer Andreas J, Sabine G et al. Expert recommendation from the swiss amyloidosis network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 5;150:w20364. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20364>
142. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA., et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38(24):1905–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047>
143. Kimmich C, Schönland S, Kräker S et al. Amyloid in bone marrow smears in systemic light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2017; 24(1):52–59. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1314959>
144. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med* 2017; 49(7):545–551. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1304649>
145. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4):319–328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>
146. Phull P, Sanchurawala V, Connors LH et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid* 2018; 25(1):62–67. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1436048>
147. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, Maurer MS, Planté-Bordeneuve V, Labaudinière R, Mundayat R, Riley S, Lombardo I, Huertas P. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016 Jun;5(1):1–25. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0040-x>
148. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
149. Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Am J Cardiol*. 2021;141:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.066>
150. Badr Eslam R, Öztürk B, Retzl R, Capelle CDJ, Qin H, Binder C, et al. Impact of Tafamidis and Optimal Background Treatment on Physical Performance in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(7):e008381. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008381>
151. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, Ebode B, Gundapaneni B, Li B, Sultan MB, Shah SJ. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin

- Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022 Jan;15(1):e008193. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.120.008193>
152. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):277-85. <https://doi.org/10.1002/ehf.2027>
 153. Шошина А.А., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Сергиенко В.Б., Терещенко С. Н. Роль скинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в оценке эффективности терапии тафамидисом на примере серии клинических случаев. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(1):6200. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6200>
 154. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, et al. ; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024;390:132-142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
 155. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Grodin JL, Grogan M, Hanna M, Masri A, Nativi-Nicolau J, Obici L, Hvitfeldt Poulsen S, Sarswat N, Shah K, Soman P, Lystig T, Cao X, Wang K, Pecoraro ML, Tamby JF, Katz L, Sinha U, Fox JC, Maurer MS. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation.* 2025 Mar 4;151(9):601-611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072771>
 156. Razvi Y, Judge DP, Martinez-Naharro A, Ioannou A, Venneri L, Patel R, Gillmore JD, Kellman P, Edwards L, Taubel J, Du J, Tamby JF, Castaño A, Siddhanti S, Katz L, Fox JC, Fontana M. Effect of Acoramidis on Myocardial Structure and Function in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Insights From the ATTRIBUTE-CM Cardiac Magnetic Resonance (CMR) Substudy. *Circ Heart Fail.* 2024 Dec;17(12):e012135. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012135>
 157. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, Perez J, Chiesa J, Warrington S, Tranter E, Munisamy M, Falzone R, Harrop J, Cehelsky J, Bettencourt BR, Geissler M, Butler JS, Sehgal A, Meyers RE, Chen Q, Borland T, Hutabarat RM, Clausen VA, Alvarez R, Fitzgerald K, Gamba-Vitalo C, Nochur SV, Vaishnav AK, Sah DW, Gollob JA, Suhr OB. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):819-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208760>
 158. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
 159. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):431-443. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
 160. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, Hung RR, Gottlieb RL, Damy T, González-Duarte A, Sarswat N, Sekijima Y, Tahara N, Taylor MS, Kubanek M, Donal E, Palecek T, Tsujita K, Tang WHW, Yu WC, Obici L, Simões M, Fernandes F, Poulsen SH, Diemberger I, Perfetto F, Solomon SD, Di Carli M, Badri P, White MT, Chen J, Yureneva E, Sweetser MT, Jay PY, Garg PP, Vest J, Gillmore JD; APOLLO-B Trial Investigators. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2023 Oct 26;389(17):1553-1565. PMID: 37888916. PMCID: PMC10757426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757>
 161. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023 Mar;30(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
 162. Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceição I, Di Carli M, Solomon SD, Chen C, Yureneva E, Vest J, Gillmore JD. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Eur J Heart Fail.* 2024 Feb;26(2):397-410. <https://doi.org/10.1002/ehf.3138>
 163. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, Damy T, Garcia-Pavia P, Taubel J, Solomon SD, Sheikh FH, Tahara N, González-Costello J, Tsujita K, Morbach C, Pozsonyi Z, Petrie MC, Delgado D, Van der Meer P, Jabbour A, Bondue A, Kim D, Azevedo O, Hvitfeldt Poulsen S, Yilmaz A, Jankowska EA, Algalarrondo V, Slugg A, Garg PP, Boyle KL, Yureneva E, Silliman N, Yang L, Chen J, Eraly SA, Vest J, Maurer MS; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>
 164. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, Bender S, Exter J, Eraly SA, Fontana M. Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy: HELIOS-B. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Apr 30;S0735-1097(25)06170-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.008>
 165. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, Guo YC, Wixner J, Ro LS, Calandra CR, Kowacs PA, Berk JL, Obici L, Barroso FA, Weiler M, Conceição I, Jung SW, Buchele G, Brambatti M, Chen J, Hughes SG, Schneider E, Viney NJ, Masri A, Gertz MR, Ando Y, Gillmore JD, Khella S, Dyck PJB, Waddington Cruz M; NEURO-TTTransform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA.* 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
 166. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, Kulac I, Waddington Cruz M, Conceição I, Weiler M, Berk JL, Gertz M, Gillmore JD, Rush S, Chen J, Zhou W, Kwok J, Duran JM, Tsimikas S, Solomon SD. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* 2024 Aug;30(8):973-980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.11.016>
 167. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, Conceição I, Damy T, Dorbala S, Fidalgo JC, Garcia-Pavia P, Ge J, Gillmore JD, Grzybowski J, Obici L, Piñero D, Rapezzi C, Ueda M, Pinto FJ. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart.* 2023 Oct 26;18(1):59. <https://doi.org/10.5334/gh.1262>
 168. Nuvolone M, Nevon A, Merlini G. Targeting Amyloid Fibrils by Passive Immunotherapy in Systemic Amyloidosis. *BioDrugs.* 2022 Sep;36(5):591-608. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00550-w>
 169. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med.* 2023 Jul 20;389(3):239-250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>
 170. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, Seitzer J, O'Connell D, Walsh KR, Wood K, Phillips J, Xu Y, Amaral A, Boyd AP, Cehelsky JE, McKee MD, Schiermeier A, Harari O, Murphy A, Kyrtasous CA, Zambrowicz B, Soltys R, Gutstein DE, Leonard J, Sepp-Lorenzino L, Lebwohl D. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
 171. Kotit S. Lessons from the first-in-human in vivo CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2023 Jan 30;2023(1):e202304. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2023.4>
 172. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, Jaber WA, Spertus JA. Spironolactone in Patients With an Echocardiographic HFpEF Phenotype Suggestive of Cardiac Amyloidosis: Results From TOPCAT. *JACC Heart Fail.* 2021 Nov;9(11):795-802. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.007>
 173. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Jiang A, Cabras G, Filisetti S, Bolhuis RE, Banderla F, Venneri L, Martinez-Naharro A, Law S, Kotecha T, Virsinskaite R, Knight DS, Emdin M, Petrie A, Lachmann H, Wechelakar A, Petrie M, Hughes A, Freemantle N, Hawkins PN, Whelan C, McMurray JVV, Gillmore JD, Fontana M. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2893-2907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad347>. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Apr 7;45(14):1251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae140>
 174. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim

- T, Gräni C, Hunziker L. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Fail.* 2023 Feb;10(1):397-404. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14188>
175. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, Perfetto F, Cappelli F. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. *Intern Emerg Med.* 2022 Jun;17(4):1243-1245. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02944-8>
176. Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, Cuomo M, Santos AM, Nalbandian A, Bampatsias D, Maurer MS. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: Analyses of short-term efficacy and safety. *Eur J Heart Fail.* 2024 Apr;26(4):938-947. <https://doi.org/10.1002/ehfj.3198>
177. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, Bordignon L, Masri A, Serenelli M, Urey M, Musumeci B, Cipriani A, Canepa M, Badr-Eslam R, Kronberger C, Chimenti C, Zampieri M, Allegro V, Razvi Y, Patel R, Ioannou A, Rauf MU, Petrie A, Whelan C, Emdin M, Metra M, Merlo M, Sinagra G, Hawkins PN, Solomon SD, Gillmore JD, Fontana M. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jun 18;83(24):2411-2422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.429>
178. Schwegel N, Toferer C, Zach DK, Santner V, Höller V, Lugitsch J, Wallner M, Gollmer J, Aziz F, von Lewinski D, Kolesnik E, Ablasser K, Zirik A, Sourij H, Verheyen N. Impact of SGLT2-Inhibitor Therapy on Survival in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Analysis of a Prospective Registry Study. *J Clin Med.* 2024 Oct 8;13(19):5966. <https://doi.org/10.3390/jcm13195966>
179. Byer SH, Sivamurugan A, Grewal US, Fradley MG, Dominic P. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2025 May 15;243:15-18. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.01.012>
180. Karakasis P, Theofilis P, Patoulis D, Schuermans A, Vlachakis PK, Klišic A, Rizzo M, Fragakis N. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2025 Jun;55(6):e14392. <https://doi.org/10.1111/eci.14392>
181. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Jiang A, Cabras G, Filisetti S, Bolhuis RE, Bandera F, Venneri L, Martinez-Naharro A, Law S, Kotecha T, Virsinskaite R, Knight DS, Emdin M, Petrie A, Lachmann H, Wechelakar A, Petrie M, Hughes A, Freemantle N, Hawkins PN, Whelan C, McMurray JJV, Gillmore JD, Fontana M. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2893-2907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad347>. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Apr 7;45(14):1251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae140>
182. Briasoulis A, Stamatiopoulos K, Petropoulos I, Patras R, Theodorakakou F, Gavriatopoulou M, Ntalianis A, Dimopoulos MA, Kastritis E. Utilization and tolerance of beta-blockers among patients with AL amyloidosis. *Amyloid.* 2022 Mar;29(1):31-37. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1981281>
183. Kwok CS, Choy CH, Pinney J, Townend JN, Whelan C, Fontana M, Gillmore JD, Steeds RP, Moody WE. Effect of beta-blockade on mortality in patients with cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2024 Dec;11(6):3901-3910. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14975>
184. Kang Y, Qu N, Zhang Z, Zhang Q, Chen X, Fu M. Tolerability and effectiveness of beta-blockers in patients with cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2024 May 1;402:131813. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131813>
185. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid.* 2017 Mar;24(sup1):132-133. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1272453>
186. Aus dem Siepen F, Hein S, Hofmann E, Nagel C, Schwarting SK, Hegenbart U, Schönland SO, Weiler M, Frey N, Kristen AV. Prognostic Value of Standard Heart Failure Medication in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *J Clin Med.* 2024 Apr 12;13(8):2257. <https://doi.org/10.3390/jcm13082257>
187. Bukhari S, Khan SZ, Bashir Z. Atrial Fibrillation, Thromboembolic Risk, and Anticoagulation in Cardiac Amyloidosis: A Review. *J Card Fail.* 2023 Jan;29(1):76-86. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.08.008>
188. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satri G, Renju M, Griffin JM, Caponetti A, Gnanasampanthan S, De Los Santos J, Gagliardi C, Rivas A, Dominguez F, Longhi S, Rapezzi C, Maurer MS, Gillmore J, Garcia-Pavia P. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022 Aug;24(8):1387-1396. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2566>
189. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, Aimo A, Emdin M, Dillinger JG, Baudet M, Cohen-Solal A, Villesuzanne C, Harel S, Royer B, Arnulf B, Logeart D. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb;9(1):11-20. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13701>
190. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satri G, Renju M, Griffin JM, Caponetti A, Gnanasampanthan S, De Los Santos J, Gagliardi C, Rivas A, Dominguez F, Longhi S, Rapezzi C, Maurer MS, Gillmore J, Garcia-Pavia P. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022 Aug;24(8):1387-1396. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2566>
191. Barbhaiya CR, Kumar S, Baldinger SH, Michaud GF, Stevenson WG, Falk R, John RM. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2016 Feb;13(2):383-90. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.016>
192. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, Hanna M. Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2020 Oct 15;133:134-138. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.034>
193. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schönland SO, Goldschmidt H, Sack FU, Voss F, Becker R, Katus HA, Bauer A. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2008 Feb;5(2):235-40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.10.016>
194. Клинические рекомендации МЗ РФ «Брадикардии и нарушения проводимости» 2025 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/160_2 [Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health "Bradyarrhythmias and conduction disturbances" 2025. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/160_2]
195. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022;29(3):143-155. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838>
196. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, et al. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* 2024;30(8):973-980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.11.016>
197. Hoss S, Habib M, Silver J, et al. Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics: Yield and Clinical Significance. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(2):e002748. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002748>
198. Hagège A, Puscas T, El Hachmi M, et al. The French hypertrophic cardiomyopathy gene register: A systematic large gene screening for hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2024;417:132542. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132542>
199. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1010-1018. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x>
200. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(3):206-219. <https://doi.org/10.1016/j.genhospspsych.2008.12.006>
201. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, López-López A, Gutiérrez-Feijoo M, Varela-Román A, González-Juanatey C, Díaz-Castro Ó, Crespo-Leiro MG. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2022 Feb;97(2):261-273. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34802727. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.08.006>
202. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hakej R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009 Feb;23(2):215-24. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.307>

203. Клинические рекомендации Минздрава России «Другие плазмноклеточные новообразования», 2024 г https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/883_1
[Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health "Other plasma cell neoplasms", 2024. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/883_1]
204. Lang FM, Teruya S, Cuomo M, Santos AM, Radhakrishnan J, Lentzsch S, Chakraborty R, Bhutani D, Maurer MS. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors for Amyloid Light-Chain Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2024 Dec;30(12):1641-1646. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.06.009>
205. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD Jr, Baljevic M, Campagnaro E, Castillo JJ, Costello C, D'Angelo C, Devarakonda S, Elsedawy N, Garfall A, Godby K, Hillengass J, Holmberg L, Htut M, Huff CA, Hultcrantz M, Kang Y, Larson S, Lee HC, Liedtke M, Martin T, Omel J, Rosenberg A, Sborov D, Valent J, Berardi R, Kumar R. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023 Jan;21(1):67-81. PMID: 36652935. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0001>
206. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Sanchowala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastiris E. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid.* 2023 Mar;30(1):3-17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635>
207. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, Sanchowala V, Gibbs S, Mollee P, Venner CP, Lu J, Schönland S, Gatt ME, Suzuki K, Kim K, Cibeira MT, Beksac M, Libby E, Valent J, Hungria V, Wong SW, Rosenzweig M, Bumma N, Huart A, Dimopoulos MA, Bhutani D, Waxman AJ, Goodman SA, Zonder JA, Lam S, Song K, Hansen T, Manier S, Roeloffzen W, Jamrozjak K, Kwok F, Shimazaki C, Kim JS, Crusoe E, Ahmadi T, Tran N, Qin X, Vasey SY, Tromp B, Schecter JM, Weiss BM, Zhuang SH, Vermeulen J, Merlini G, Comenzo RL; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021 Jul 1;385(1):46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
208. Sanchowala V. Summary of the EHA-ISA Working Group Guidelines for High-dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Systemic AL Amyloidosis. *Hemasphere.* 2022 Jan 27;6(2):e681. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000681>
209. Liu B, Wang Y, Ning X, Bai M, Wang D, Zhao J, Zhou M, Sun S. A comparative study of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) versus bortezomib and dexamethasone (BDex) in light-chain amyloidosis. *Curr Probl Cancer.* 2021 Apr;45(2):100669. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2020.100669>
210. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28): 3252-3260. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01285>
211. Schwotzer R, Flammer AJ, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, Bacher VU, Bode P, Cavalli A, Concoluci A, Dirnhofer S, Djerbi N, Dobner SW, Fehr T, Garofalo M, Gaspert A, Heimgartner R, Hübers A, Jung HH, Kessler C, Knöpfel R, Laptseva N, Manka R, Mazzucchelli L, Meyer M, Mihaylova V, Monney P, Mylonas A, Nkoulou R, Pazhenkottal A, Pfister O, Rüfer A, Schmidt A, Seeger H, Stämpfli SF, Stirnimann G, Suter T, Théaudin M, Treglia G, Tzankov A, Vetter F, Zweier M, Gerber B. Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2020 Dec 5;150:w20364. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20364>
212. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia.* 2014;28:2311-2316. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.227>
213. Р Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Современные критерии диагностики AL-амилоидоза. *Врач.* 2022;33(7):82-86. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-17>
[Rekhtina I., Mendeleeva L. Current diagnostic criteria for AL amyloidosis. *Vrach.* 2022;33(7):82-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-17>]
214. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long term results from a phase 2 trial. *Blood.* 2012;119:4860-4867. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-407791>
215. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol.* 2012 Jan;91(1):89-92. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1244-x>
216. Kastiris E, Minnema C, Dimopoulos M, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2022;2730.
217. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271-2280. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000834>
218. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastiris E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Hemasphere.* 2020; 4(4):e454. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000454>
219. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto- SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:970-975. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.234>
220. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1323-9. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.9554>
221. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Fifteen year overall survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2019;94(9):1020-6. <https://doi.org/10.1002/ajh.25566>
222. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood.* 2020 Apr 30;135(18):1531-1540. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004369>
223. Milani P, Sharpley F, Schönland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid hematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid.* 2020;27(4):231-236. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1767566>
224. Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Dec;18(6):853-60. <https://doi.org/10.1089/108497803322702824>
225. Popkova T, Hajek R, Jelinek T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *Br J Haematol.* 2020 Apr;189(2):228-238. <https://doi.org/10.1111/bjh.16436>