

И.В. Трухин^{1*}, Д.Ю. Шехочихин¹, Н.А. Новикова¹, А.С. Аксельрод¹,
А.Л. Сыркин¹, Е.А. Сыркина¹, А.Е. Грачев², О.Е. Грибанова², В.К. Охота²,
В.В. Рыжко², Е.С. Першина³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Поражение сердца при AL-амилоидозе. Состояние проблемы

Актуальность. AL-амилоидоз сердца относится к группе инфильтративных кардиомиопатий и является относительно редким заболеванием. Диагностика амилоидоза сердца представляет большие трудности ввиду множества неспецифических симптомов системного характера, что зачастую приводит к поздней постановке диагноза, когда варианты лечения довольно ограничены. Диагноз амилоидоза обязательно должен быть исключен у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Лечение пациентов с амилоидозом сердца включает два основных направления — проведение химиотерапии с целью уничтожения амилоидогенных плазматических клеток и лечение сердечной недостаточности. Основной задачей кардиолога является поддержание гемодинамики до получения ответа на химиотерапию. В статье рассматриваются вопросы диагностики, стратификации риска и лечения больных с первичным амилоидозом сердца. **Заключение.** Использование современной химиотерапии демонстрирует значительное улучшение выживаемости.

Ключевые слова: первичный амилоидоз, рестриктивная кардиомиопатия, химиотерапия.

(Для цитирования: Трухин И.В., Шехочихин Д.Ю., Новикова Н.А., Аксельрод А.С., Сыркин А.Л., Сыркина Е.А., Грачев А.Е., Грибанова О.Е., Охота В.К., Рыжко В.В., Першина Е.С. Поражение сердца при AL-амилоидозе. Состояние проблемы. Вестник РАМН. 2019;74(5):307–316. doi: 10.15690/vramn1184)

307

Актуальность

Амилоидоз — заболевание, характеризующееся отложением в межклеточном пространстве нерастворимого фибриллярного белка-амилоида. Неветвящиеся фибриллы амилоида состоят не только из белка-предшественника, но также содержат протеогликаны и сывороточный амилоид P (serum amyloid P, SAP). Фибриллы амилоида чрезвычайно устойчивы к деградации, хотя имеются сведения о медленной резорбции амилоида при остановке (прекращении) фибриллогенеза [1, 2]. Амилоид может образовываться из ряда белков-предшественников, однако наиболее распространенными являются легкие цепи иммуноглобулинов (immunoglobulin light chains derived) и транстретин. Первичный (AL) амилоидоз является

плазматочной дискразией, при которой моноклональная популяция плазматических клеток продуцирует парапротеин, который при патологической конформации приводит к образованию амилоида [3]. Секретция легких цепей иммуноглобулинов патологическим клоном постфоликулярных В-лимфоцитов или плазмочитов является облигатным признаком первичного амилоидоза и позволяет отнести данное заболевание к группе парапротеинемических гемобластозов [4]. Первичный амилоидоз может наблюдаться у 10–15% пациентов с миеломной болезнью, часто осложняет течение миеломы и является независимым фактором плохого прогноза [3].

Важно понимать, что амилоидоз сердца является не изолированным состоянием, а частью системного процесса. При первичном амилоидозе в процесс вовлекаются

I.V. Trukhin¹, D.Yu. Schekochikhin¹, N.A. Novikova¹, A.S. Akselrod¹, A.L. Syркин¹, E.A. Syркина¹,
A.E. Grachev², O.E. Gribanova², V.K. Okhota², V.V. Ryzhko², E.S. Pershina³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov First Moscow Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Heart Involvement in AL-amyloidosis. Current State of the Issue

AL cardiac amyloidosis is a relatively rare disorder that belongs to the group of infiltrative cardiomyopathies. Diagnosis of primary amyloidosis is challenging due to many unspecific symptoms and signs, which often leads to late diagnosis when treatment options are limited. Primary amyloidosis particularly needs to be excluded in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Therapy in cardiac amyloidosis has to main vectors: 1) chemotherapy to eliminate amyloidogenic plasmatic cells 2) heart failure treatment. The main challenge for cardiologists is to support hemodynamics until response to chemotherapy occurs. In the article the issue of diagnostics, risk stratification and treatment of primary cardiac amyloidosis is addressed.

Keywords: primary amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, chemotherapy.

(For citation: Trukhin IV, Schekochikhin DYu, Novikova NA, Akselrod AS, Syркин AL, Syркина EA, Grachev AE, Gribanova OE, Okhota VK, V. Ryzhko VV, Pershina ES. Heart involvement in AL-amyloidosis. Current state of the issue. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(5):307–316. doi: 10.15690/vramn1184)

почки, кожа, периферическая нервная система. Несколько реже наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта и печени, в то время как головной мозг не поражается.

При амилоидозе сердца миокард желудочков становится жестким, что приводит к развитию рестриктивной кардиомиопатии. Прогрессирующее отложение амилоида приводит к утолщению стенок, уменьшению размера желудочков, снижению растяжимости (комплаенса) и постепенному снижению ударного объема, что ведет к снижению сердечного выброса. Жесткость желудочков нарушает их наполнение в диастолу, что ведет к клинической картине диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ФВ), а со временем — к систолической дисфункции [5, 6]. Однако несмотря на то, что у большинства пациентов при первичном амилоидозе со значимым поражением сердца стенки левого желудочка утолщены, известно, что сердечная недостаточность может развиваться и при нормальной его толщине. Более того, сниженная фракция выброса может наблюдаться у пациентов с минимальным утолщением стенок левого желудочка или вообще при отсутствии видимых изменений. Объяснением этому может служить кардиотоксичность циркулирующих легких цепей, что вызывает миокардиальную дисфункцию, а у отдельных больных данный механизм преобладает над отложением фибрилл [7, 8].

До недавнего времени амилоидоз сердца рассматривался как редкое заболевание, не поддающееся лечению и зачастую диагностируемое лишь на аутопсии. За последнее десятилетие были сделаны огромные достижения как в диагностике, так и лечении амилоидоза сердца, который, как оказалось, имеет большую распространенность, чем считалось ранее [9].

Трудно переоценить раннюю диагностику амилоидоза, ведь при наличии клинически значимого поражения сердца прогноз крайне плохой. Отложение амилоида может происходить чрезвычайно быстро: у пациентов с первичным амилоидозом, не получающих терапию, скорость утолщения стенок сердца может достигать 1,45–2,16 мм в месяц. Более того, промедление в постановке диагноза может привести к тому, что пациент не сможет перенести наиболее интенсивные курсы химиотерапии [3]. При первичном амилоидозе сердце поражается у 90% больных, а у 50% из них развивается сердечная недостаточность. Напротив, менее чем у 5% пациентов при первичном амилоидозе наблюдается изолированное поражение сердца [10].

AL-амилоидоз — часть системного процесса

Эпидемиология

Заболеваемость первичным амилоидозом в США составляет 8,9 случаев на 1 млн человек в год [11]; развивается приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин, обычно после 50 лет, однако может манифестировать и на третьем десятилетии жизни [10]. Хотя первичный амилоидоз считается довольно редкой патологией, его заболеваемость сопоставима, например, с болезнью Ходжкина и составляет 1000–2500 случаев в год [12].

Клиническая картина

Ранняя диагностика амилоидоза затруднительна ввиду множества неспецифичных симптомов системного характера. Мультифакторный патогенез первичного ами-

лоидоза заставляет больного искать помощи по поводу «множества несвязанных между собой болезней» [3], и зачастую от первого обращения к врачу до постановки диагноза проходит более года: так, подсчитано, что 1/3 больных за этот период времени обращается к пяти и более врачам [13]. Главной трудностью для специалиста является объединение на первый взгляд не связанных между собой симптомов. Классические «стигмы» могут указывать на диагноз амилоидоза. Макроглоссия фактически патогномонична для первичного амилоидоза (при отсутствии таких заболеваний, как микседема и акромегалия), однако наблюдается лишь в 10% случаев [10]. В 1/3 случаев вследствие ломкости сосудов возникает периорбитальная пурпура («глаза енота», «глаза панды»), а также отмечаются другие, более серьезные кровотечения. Чаше наблюдаются петехии в области век и периорбитальной области, что может быть вызвано расчесыванием, кашлем, насморком. Болевая нейропатия — еще один из неспецифических симптомов, требующих дополнительной диагностики в подозрительных на амилоидоз случаях.

Симптомы сердечной недостаточности включают одышку при физической нагрузке, ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку, увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей. По данным S. Dubrey и соавт., для больных первичным амилоидозом характерно выраженное снижение массы тела, что наблюдается несмотря на отеки [12].

Инфильтрация предсердий амилоидом приводит к их дисфункции, в связи с чем возможно образование тромбов в полостях предсердий даже у больных с синусовым ритмом, а тромбоэмболии могут служить ранней манифестацией болезни [9]. Удивительно, что, несмотря на выраженную дилатацию предсердий, лишь у 10–15% больных развиваются предсердные аритмии (чаще всего фибрилляция предсердий) [14]. Причиной тому может служить обширное вовлечение миокарда предсердий, что делает невозможным поддержание фибрилляции предсердий [3].

По данным исследования, проведенного в клинике Мейо (Mayo Clinic, США), внутрисердечные тромбы были выявлены у 35% больных с первичным амилоидозом сердца. Следует отметить, что из 56 пациентов без фибрилляции предсердий 8 имели внутрисердечный тромбоз [15]. Кроме инсульта, у больных с амилоидозом сердца развиваются и другие системные эмболии, в том числе эмболия почек и мезентериальных артерий, а тромбоз полости правого предсердия может приводить к тромбозу легочной артерии [16].

Синкопе может быть обусловлено как блокадами, так и аритмиями и является предиктором плохого прогноза. У пациентов с первичным амилоидозом стрессиндуцированное синкопе ассоциировано с плохим прогнозом, в первую очередь из-за риска внезапной смерти [17].

Внезапная сердечная смерть составляет 1/3 всех летальных исходов в первые 90 дней у больных с впервые диагностированным амилоидозом. Риск внезапной сердечной смерти увеличивается в зависимости от стадии болезни и часто является следствием электромеханической диссоциации, хотя нередко встречаются и желудочковые аритмии. Важность электромеханической диссоциации как причины внезапной сердечной смерти подчеркивается задокументированными случаями у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [16].

Амилоидоз сердца может манифестировать симптомами стенокардии, что связано с вовлечением коронарного русла в патологический процесс. У таких пациентов выяв-

ляют интактные коронарные артерии, а также снижение резерва коронарного кровотока по данным коронароангиографии [18]. В исследовании S. Dubrey и соавт. 25% пациентов с AL-амилоидозом предъявляли жалобы на боли в груди, в большинстве случаев нетипичные для стенокардии напряжения: без явной связи с физической нагрузкой и стрессом, не купирующиеся в покое. Среди тех, кому была проведена коронароангиография, 77% пациентов не имели поражения эпикардиальных артерий [12]. В другом исследовании при гистологическом исследовании коронарных артерий были выявлены стенозы мелких коронарных артерий, связанные с отложением амилоида, преимущественно в меди, при этом эпикардиальные артерии были интактны или почти интактны [19, 20].

Лабораторные исследования

Так как первичный амилоидоз является плазматочной дискразией, необходимо выявление парапротеинемии, что включает электрофорез белков плазмы крови и мочи, электрофорез с иммунофиксацией и выявление свободных легких цепей. В отличие от множественной миеломы, при которой большое количество циркулирующего парапротеина образует патологический пик при электрофорезе сыворотки крови или мочи, у значительного числа больных с первичным амилоидозом данное исследование неинформативно вследствие малого количества парапротеина. Определение свободных легких цепей является количественным тестом, который позволяет выявлять свободные легкие цепи с большей чувствительностью, чем электрофорез с иммунофиксацией. Этот метод позволяет измерить соотношение каппа к лямбда, которое варьирует от 0,26 до 1,65, соотношение более 1,65 предполагает избыток каппа-цепей, а соотношение менее 0,26 — избыток лямбда-цепей [21]. Наличие почечной недостаточности снижает чувствительность метода с 81 до 60% [22]. Исследование свободных легких цепей обычно производится методом Фрилайт (Freelite), который в настоящее время считается «золотым стандартом». Чувствительность данного метода в 10 раз превосходит чувствительность иммунофиксации [3]. Количественно измерить моноклональные легкие цепи возможно с помощью масс-спектрометрии — другой активно развивающейся методики [23].

Локальное разрушение кардиомиоцитов и повышение давления в камерах сердца приводят к росту уровня сердечных тропонинов, мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) или N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). При первичном амилоидозе повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида считается маркером вовлечения миокарда и выявляется еще до развития клинической картины сердечной недостаточности. Хотя уровень мозгового натрийуретического пептида повышается при сердечной недостаточности любого генеза, он обладает прогностической ценностью при амилоидозе сердца [24]. G. Palladini и соавт. было показано, что ни один пациент с поражением сердца при первичном амилоидозе не имел уровня NT-proBNP менее 55 пмоль/л [25]. Кроме того, исследование NT-proBNP в динамике после проведения химиотерапии является важным инструментом для оценки прогноза.

Инструментальные исследования

Электрокардиография (ЭКГ) является широкодоступным и недорогим методом, который может предоставить важную для врача информацию. Амилоидоз — одна из

редких ситуаций, когда изменения на ЭКГ могут появляться раньше, чем на эхокардиограмме (ЭхоКГ). Фибриллы амилоида представляют собой электрически нейтральный (неактивный) материал в миокарде, который не выявляется при ЭКГ. Вследствие этого приблизительно у половины больных первичным амилоидозом регистрируются низкий вольтаж в отведениях от конечностей (< 5 мм) и недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях (псевдоинфарктные изменения), хотя в редких случаях, несмотря на значимое поражение амилоидом, на ЭКГ вольтаж сохранен и даже увеличен, как «при истинной гипертрофии», что связывают с предсуществующей гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне длительного течения гипертонической болезни. Часто наблюдается необычное положение электрической оси сердца, особенно ее резкое отклонение вправо. Несмотря на низкий вольтаж комплекса QRS, вольтаж волны P обычно не снижен [9]. Кроме того, депозиты амилоида приводят к таким нарушениям ритма и проводимости, как различные блокады сердца, удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия [26].

При ЭхоКГ наблюдается утолщение стенок левого и зачастую правого желудочка, дилатация полости ЛЖ наблюдается очень редко. Предсердия часто дилатированы и неподвижны, что напоминает «глаза совы». Вследствие отложения амилоидных масс стенки желудочков имеют зернистую эхо-структуру, однако этот феномен наблюдается нечасто (у 26% больных амилоидозом, подтвержденным эндомикардиальной биопсией) [27, 28]. Подобная зернистая эхо-структура может наблюдаться у пациентов с болезнями накопления гликогена, гипертрофической кардиомиопатией и терминальной почечной недостаточностью [29]. Иногда у пациентов с амилоидозом сердца наблюдается атипичный паттерн инфильтрации с асимметричным утолщением межжелудочковой перегородки, в отдельных случаях с формированием градиента в выходном тракте левого желудочка [30]. По данным ЭхоКГ типы амилоидоза неразличимы [3] (табл. 1).

К сожалению, не существует эхокардиографических признаков, специфичных только для амилоидоза, однако их комбинация с клиническими симптомами и знаками, а также низкий вольтаж на ЭКГ помогают дифференцировать амилоидоз от других заболеваний [10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца позволяет получить трехмерное изображение с высоким разрешением для оценки размера камер сердца, толщины стенок, однородности миокарда и его локальной сократимости, и зачастую является «ключом» к диагнозу, даже когда амилоидоз не был заподозрен ранее. Проведение МРТ следует рассматривать в случае развития у пациента сердечной недостаточности или аритмий неизвестной этиологии, особенно при подозрении на амилоидоз [31] (табл. 2).

Биопсия

Несмотря на совершенствование неинвазивных методов, «золотым стандартом» в диагностике амилоидоза остается биопсия. Для подтверждения амилоидоза требуется проведения биопсии с окраской препаратов конго красным. При световой микроскопии выявляются аморфные депозиты розового цвета, окраска которых меняется на яблочно-зеленую при просмотре в поляризующем свете в результате двойного лучепреломления. В клинической практике чаще всего проводят аспирацию подкожно-жировой клетчатки передней брюшной

Таблица 1. Эхокардиографическая картина при амилоидозе сердца

Параметр	Комментарий
Зернистая эхо-структура — симптом «светящегося миокарда», «звездного неба»	Неспецифический признак. Наблюдается при ГКМП и других болезнях накопления
Утолщение стенок ЛЖ	Следствие инфильтрации амилоидом, а не истинная гипертрофия кардиомиоцитов
Уменьшение КДО ЛЖ	Приводит к снижению ударного объема даже при нормальной ФВ
Обычно сохранная или умеренно сниженная ФВ ЛЖ	ФВ ЛЖ может снижаться на поздних стадиях болезни
Высокое соотношение E/A	Следствие рестрикции, однако уменьшение амплитуды волны А может указывать на снижение функции предсердий и повышенный риск тромбообразования
Укороченное время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (dt, deceleration time), высокое соотношение E/e'	Высокое соотношение E/e' указывает на повышение давления в левом предсердии
Увеличение объемов левого и правого предсердий	Типичный признак
Продольное напряжение ЛЖ нарушено и снижено сильнее в базальных и средних отделах ЛЖ по сравнению с верхушкой	Специфические паттерны продольного напряжения ЛЖ позволяют дифференцировать амилоидоз от аортального стеноза и ГКМП
Утолщение стенок правого желудочка, снижение скоростных показателей ПЖ при тканевой доплерографии и снижение продольного напряжения ПЖ	Снижение TAPSE и продольного напряжения ПЖ являются ранними индикаторами вовлечения сердца у больных AL-амилоидозом
Утолщение клапанного аппарата	Неспецифический признак
Выпот в полости перикарда	Неспецифический признак
Утолщение межпредсердной перегородки	Патогномонично для амилоидоза сердца
Динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ	Менее типично для амилоидоза сердца, требуется исключение ГКМП
Умеренная клапанная дисфункция	Тяжелая клапанная патология встречается редко

Примечание. ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ/ПЖ — левый/правый желудочек, КДО — конечно-диастолический объем, ФВ — фракция выброса, TAPSE (от Tricuspid annular plane systolic excursion) — амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (в мм). E/A — соотношение пиков E и A, E/e' — соотношение максимальной скорости трансмитрального кровотока и пиковой скорости расслабления миокарда в фазу раннего наполнения левого желудочка.

Таблица 2. МРТ при амилоидозе сердца (адаптировано из [31])

Параметр	Комментарий
Характерные морфологические особенности амилоидоза сердца/рестриктивной кардиомиопатии (как при ЭхоКГ)	Большая разрешающая способность по сравнению с ЭхоКГ. Отсутствие таких ограничений, как плохое акустическое окно
Позднее усиление сигнала ЛЖ при контрастировании гадолинием	Диффузное и субэндокардиальное позднее усиление сигнала ЛЖ при контрастировании гадолинием встречается чаще, чем неоднородное (пестрое, пятнистое) отсроченное усиление
Позднее усиление сигнала от предсердий при контрастировании гадолинием и оценка функции предсердий	Характерная особенность амилоидоза сердца. Функция предсердий может быть хорошо оценена на МРТ
T1-картирование	Время T1-релаксации при амилоидозе сердца может быть укорочено, что является ранним признаком поражения сердца при амилоидозе
Оценка внеклеточного объема на основании T1-картирования и уровня гематокрита	Увеличение внеклеточного объема может ускорить постановку диагноза «амилоидоз сердца» еще до появления явного позднего усиления гадолинием ЛЖ

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛЖ — левый желудочек, T1 — режим МРТ, при котором видны отличия нормальных тканей от патологических.

стенки (в патологический процесс часто вовлечены капилляры подкожно-жировой клетчатки), однако возможно проведение биопсии почки, сердца, периферических нервов, слюнных желез, желудка, печени или костного мозга [3].

При подозрении на первичный амилоидоз обязательно проводится биопсия костного мозга для определения процента плазматических клеток, а значительное увеличение их количества (более 10%) может свидетельствовать о сосуществующей миеломе (рис.).

Лечение

Терапия у пациентов с амилоидозом сердца имеет два основных направления:

- 1) лечение сердечной недостаточности;
- 2) химиотерапия с целью уничтожения амилоидогенных плазматических клеток.

Химиотерапия претерпела значительные изменения в последние десятилетия, что сопровождается значительным увеличением числа больных, отвечающих на терапию, и удлинением продолжительности их жизни.

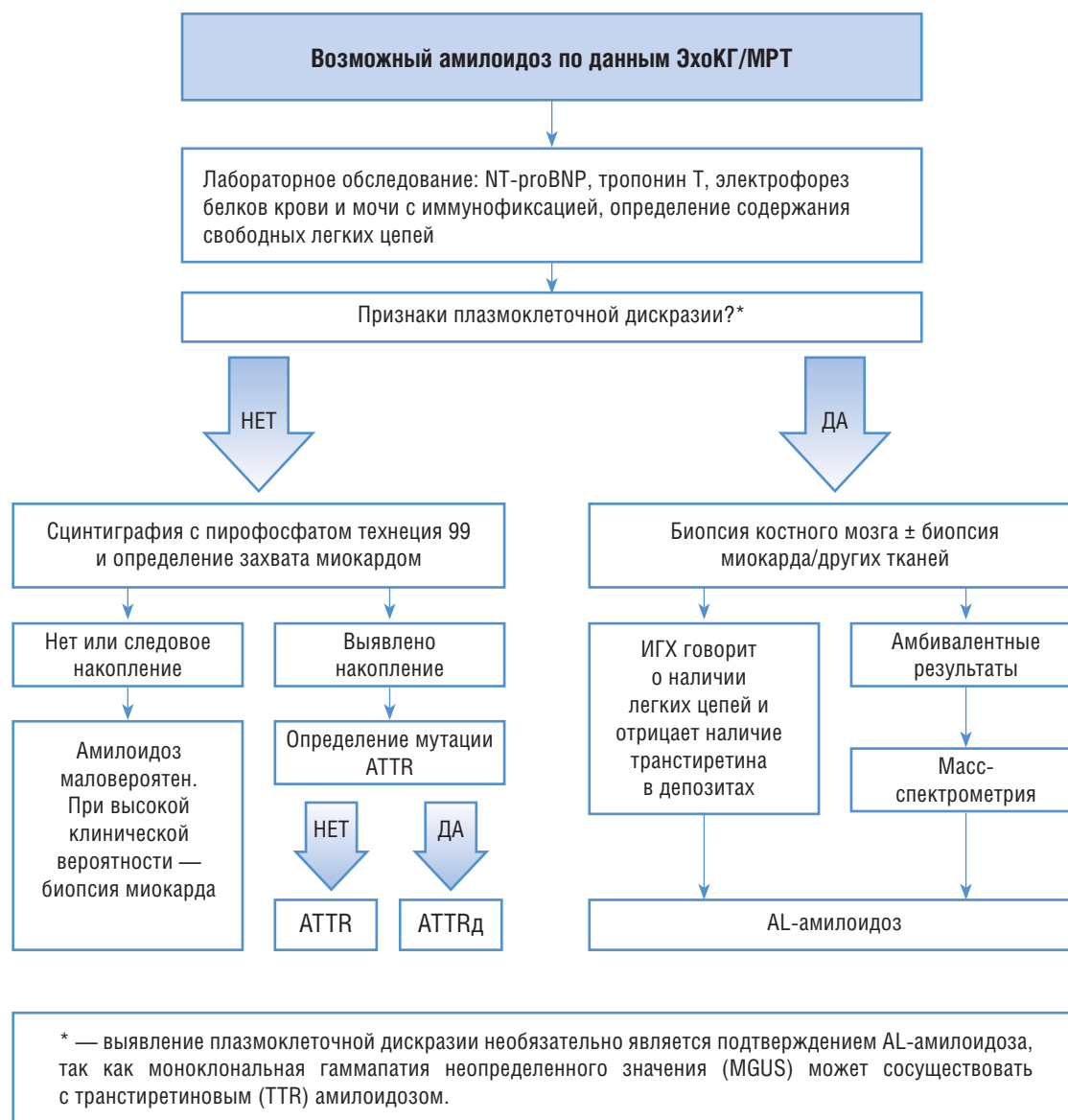


Рис. Алгоритм диагностики и типирования амилоидоза сердца у пациентов с сердечной недостаточностью неясной этиологии (адаптировано из [9])

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ИГХ — иммуногистохимическое исследование.

Режимы химиотерапии у больных первичным амилоидозом основаны на терапии множественной миеломы и нацелены на снижение секреции амилоидогенных легких цепей плазматическими клетками [32]. Терапия первичного амилоидоза обычно включает высокодозную химиотерапию в комбинации с трансплантацией стволовых клеток, алкилирующие средства, стероиды, ингибиторы протеосом и/или иммуномодулирующие средства. Алкилирующее средство мелфалан и ингибитор протеосом бортезомиб являются наиболее часто используемыми препаратами первой линии, а бортезомиб наиболее часто используется в комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном (схема СуVorD). Лечение по протоколу с бортезомибом может ассоциироваться с увеличением выживаемости у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью на момент постановки диагноза [33, 34].

Иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiDs) являются относительно новым классом и включают талидомид, леналидомид и помалидомид. Показана их высокая активность у больных первичным

амилоидозом в комбинации с дексаметазоном как с алкилирующими средствами, так и без них. При использовании комбинации, включающей IMiDs, ответ был достигнут у 40–70% больных первичным амилоидозом. Однако начало ответа на терапию — относительно медленное, а риск кардио- и нефротоксичности — относительно высокий [35]. Другой подход к лечению первичного амилоидоза — терапия высокодозным мелфаланом с ауто-трансплантацией стволовых клеток, что ассоциировано с увеличением продолжительности жизни, однако смертность, связанная с самим лечением, довольно высока, что требует тщательного отбора пациентов [36].

Оценка гематологического ответа основана на измерении свободных легких цепей (СЛЦ): частичный гематологический ответ подразумевает снижение рСЛЦ (dFLC) на 50% (разница между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями), очень хороший частичный ответ требует рСЛЦ (dFLC) < 40 мг/л, полный гематологический ответ определяется как нормальное соотношение СЛЦ [37]. Сердечный ответ определяется

как снижение NT-proBNP как минимум на 30% (при условии того, что исходное значение было > 650 нг/л и абсолютный уровень снижения как минимум 300 нг/л) и ассоциирован с клиническим (функциональным) улучшением и увеличением выживаемости. Однако свойства некоторых препаратов (талидомид, леналидомид, помалидомид), а также почечная дисфункция могут приводить к повышению уровня NT-proBNP [36].

Основной задачей кардиолога является поддержание гемодинамики до получения ответа на химиотерапию. Лечение сердечной недостаточности у больных первичным амилоидозом представляет большие трудности, в том числе из-за ряда коморбидных состояний — нефротического синдрома, почечной недостаточности и автономной нейропатии. Петлевые диуретики и антагонисты альдостерона являются основой терапии, а с прогрессированием сердечной недостаточности требуется увеличение доз препаратов [38]. Из петлевых диуретиков предпочтительнее использование больших доз торасемида (соотношение с внутривенным фуросемидом 20–10) в связи с меньшей вариабельностью в биодоступности и более продолжительным действием по сравнению с фуросемидом [16, 39]. В ряде случаев добавление к петлевым диуретикам спиронолактона, в том числе в натрийуретических дозах, приводит к уменьшению симптомов сердечной недостаточности [38] (табл. 3).

При низком уровне альбумина (как следствие нефротического синдрома) требуется назначение более высоких доз мочегонных препаратов. У больных с анасаркой зачастую необходимо внутривенное введение диуретиков в связи с нарушением абсорбции из желудочно-кишечного тракта [14].

Классические препараты для лечения сердечной недостаточности (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина) обычно переносятся очень плохо и зачастую ведут к клиническому ухудшению, что еще раз подчеркивает важность своевременной постановки правильного диагноза [40]. Бета-блокаторы неэффективны, так как сердечная недостаточность является следствием инфильтрации миокарда и токсичности легких цепей, а не ремоделирования. Следует избегать рутинного назначения бета-блокаторов пациентам с впервые диагностированным амилоидозом сердца, даже при сниженной фракции выброса, так как в отличие от традиционной хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса при амилоидозе отсутствует двухфазный ответ на бета-блокаторы (негативное инотропное действие сменяется повышением сократимости), и даже минимальные дозы бета-блокаторов могут привести к развитию синдрома малого выброса. Блокаторы кальциевых каналов (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые) ускоряют развитие сердечной недостаточности и выраженной гипотонии [41, 42].

Сниженный и относительно фиксированный ударный объем приводит к «зависимости» от тахикардии для поддержания сердечного выброса. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) даже до 60–80 уд./мин ухудшает состояние у ряда больных, в то время как ЧСС больше 110–120 уд./мин переносится так же плохо [16]. Развитие тахисистолической формы фибрилляции и трепетания предсердий часто приводит к клиническому ухудшению состояния, поэтому важен контроль ЧСС. По данным Н. Meier-Ewert и соавт., препаратами выбора для контроля ЧСС являются бета-блокаторы в малых дозах или амиодарон, а увеличение их дозировок приводит к снижению

сердечного выброса и клинически значимой гипотензии вследствие негативного хроно- и инотропного эффекта [43]. Наш опыт показывает преимущество использования амиодарона, в том числе с пульсурежающей целью.

Тяжелая ортостатическая гипотензия как следствие автономной нейропатии может наблюдаться у больных первичным амилоидозом сердца, в связи с чем может потребоваться медленное увеличение постнагрузки альфа1-адреномиметиком мидодрином у больных с тяжелой автономной дисфункцией и очень низким артериальным давлением [16].

Дигоксин противопоказан больным первичным амилоидозом с синусовым ритмом [16, 44], а его применение для контроля ЧСС при фибрилляции предсердий рядом авторов признается небезопасным [29, 45], так как было показано, что дигоксин связывается с фибриллами амилоида, в результате чего его внутрисердечный уровень может быть повышен с развитием токсических эффектов даже при «терапевтической» концентрации в сыворотке крови [14]. Однако существует и альтернативное мнение. По данным М. Grogan и А. Dispenzieri, осторожное применение дигоксина зачастую предпочтительнее бета-блокаторов в случае остро возникшей тахисистолической формы фибрилляции предсердий ввиду высокого риска тяжелой гипотензии и гипоперфузии органов в ответ на применение бета-блокаторов [16].

Рецидивирующие большие плевральные выпоты как следствие сердечной недостаточности или амилоидоза плевры могут потребовать торакоцентеза, плевротомии или в качестве паллиативной меры установки плеврального катетера [16, 42]. Использование компрессионного белья помогает при механической мобилизации жидкости, используется для предотвращения ортостатической гипотензии и контроля отеков нижних конечностей без излишнего увеличения доз диуретиков. Обязательным является тщательный контроль водного баланса: ежедневное взвешивание и коррекция доз диуретиков [10, 14].

У отдельных больных инфильтрация предсердий амилоидом приводит к развитию предсердных аритмий, и, несмотря на ослабленную работу предсердий у больных амилоидозом, возникновение аритмии часто приводит к утяжелению сердечной недостаточности. Мультифокальная природа аритмий представляет большие трудности для проведения катетерной абляции, а процент рецидивов довольно высокий [46]. При назначении антиаритмиков стоит избегать препаратов с отрицательным инотропным и хронотропным эффектом. По данным R. Falk и соавт., применение амиодарона обычно эффективно; довольно часто применялся дофетилид с положительным эффектом (длительное удержание синусового ритма) и хорошей переносимостью [9].

При наличии любой предсердной аритмии требуется назначение антикоагулянтов (варфарина или новых оральных антикоагулянтов). Более того, антикоагулянты показаны при синусовом ритме и наличии признаков механической дисфункции левого желудочка по данным ЭхоКГ, так как у таких пациентов возможно образование тромбов и тромбоэмболии [9].

С учетом малого размера полости левого желудочка, утолщения его стенок и дисфункции правого желудочка применение устройств обхода левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD) представляет большие трудности. В исследовании, опубликованном Р. Swiecicki и соавт., в период с 2008 по 2012 г. 9 пациентам был установлен LVAD [47]. До имплантации устройства все пациенты имели сердечную недостаточность IV функционального

Таблица 3. Эффективность химиотерапии при AL-амилоидозе сердца (адаптировано из [38])

Режим химиотерапии	Источник	Индукционная химиотерапия, %	Гематологический ответ, %	Общая продолжительность жизни, мес	Смертность, ассоциированная с лечением, %	Токсичность (> 3-й степени), %
MP или MPC	Kyle и соавт. (1985)	Все	ns	25 * 2	Не указано	-
MPC	Skipper и соавт. (1996)	Все	ns	10 * 6	0	Не указано
MP или MPC	Kyle и соавт. (1997)	Все	28	18	Не указано	Не указано
VBMCP	Gertz и соавт. (1999c)	Все	31	29	Не указано	Не указано
Модифицированная HDD	Palladini и соавт. (2001)	43	35	20	9	Не указано
Талидомид (стандартная дозировка)	Seldin и соавт. (2003)	0	25	Не указано	Не указано	50
Низкодозный мелфалан	Sanchogawala и соавт. (2002)	-	33	5 * 7	Не указано (57% ранняя смерть)	80% госпитализированных (степень неизвестна)
HDD, затем дексаметазон и ИФН	Dhodarkar и соавт. (2004)	Все	53	31	7	51
Мелфалан, дексаметазон	Palladini и соавт. (2004)	Все	67	Не достигнута	0	II
Талидомид (низкая дозировка)	Dispenzieri и соавт. (2004)	0	0	Не указано	0	Не указано
Мелфалан в средних дозах (IDM)	Goodman и соавт. (2004)	Все	54	44	12	Не указано
Талидомид, дексаметазон	Palladini и соавт. (2005)	Все	48	Не указано	Не указано	65
VAD	Goodman и соавт. (2005)	Все	65	80	4	Не указано
Бортезомиб ± дексаметазон	Wechalekar и соавт. (2007)	Все	77	22	0	Не указано
CTD	Wechalekar и соавт. (2007)	40	74	Не достигнута	4	32
Леналидомид ± дексаметазон	Sanchogawala и соавт. (2007a)	9	67	Не указано	0	35
Леналидомид ± дексаметазон	Dispenzieri и соавт. (2007)	43	75	Не указано	0	73
Бортезомиб	Kastritis и соавт. (2007)	61	94	Не достигнута	0	II
Бортезомиб ± дексаметазон	Kastritis и соавт. (2010)	19	71	Не достигнута	0	29
CRD	Kumar и соавт. (2012)	68	63	37	9	74
CRD	Kastritis и соавт. (2012)	65	55	14	19	24
CRD	Palladini и соавт. (2012)	0	62	36	0	57
MRD	Morera и соавт. (2010)	Все	53	54% за 2 года	0	81
MRD	Sanchogawala и соавт. (2013a)	Все	44	24	13	88
Помалидомид ± дексаметазон	Dispenzieri и соавт. (2012)	0	48	24	3	30
SyBorD	Vennet и соавт. (2012)	40	81	53% за 2 года	0	19
SyBorD	Mikhael и соавт. (2012)	58	94	-	-	12
Иксазомиб	Palladini и соавт. (2012)	0	42	-	-	42% при любой степени

Примечание. MP — пероральный мелфалан и преднизолон; MPC — пероральный мелфалан, преднизолон и колхицин; VBMCP — винкристин, кармустин, мелфалан, преднизолон и колхицин; IDM — мелфалан в средних дозах внутривенно 25 мг/м²; VAD — винкристин, доксорубин, дексаметазон; CTD — циклофосфамид, талидомид, дексаметазон; CRD — циклофосфамид, леналидомид, дексаметазон; MRD — мелфалан, леналидомид, дексаметазон; SyBorD — мелфалан, дексаметазон, бортезомиб, дексаметазон; ИФН — интерферон; IDM — мелфалан в средних дозах внутривенно 25 мг/м²; VAD — винкристин, доксорубин, дексаметазон; CTD — циклофосфамид, талидомид, дексаметазон; CRD — циклофосфамид, леналидомид, дексаметазон; MRD — мелфалан, леналидомид, дексаметазон; SyBorD — мелфалан, дексаметазон, бортезомиб, дексаметазон.

Таблица 4. Стадирование AL-амилоидоза (адаптировано из [51, 52])

Биомаркеры и их значения	Стадии	Прогноз (медиана выживаемости, мес)
cTnT ≥ 0,025 нг/мл	I. 0 биомаркеров выше порогового значения	I. 94,1
NT-proBNP ≥ 1800 пг/мл	II. 1 биомаркер выше порогового значения	II. 40,3
FLC-diff ≥ 18 мг/дл	III. 2 биомаркера выше порогового значения	III. 14
	IV. 3 биомаркера выше порогового значения	IV. 5,8

класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) и значительно сниженный сердечный индекс. У всех пациентов оперативное вмешательство прошло успешно. Двое пациентов умерли в послеоперационном периоде, трое — после выписки с медианой выживаемости 13,7 мес. Четверо пациентов оставались живы в период наблюдения 16–24 мес. Данное исследование слишком непродолжительно, чтобы делать какие-либо выводы, тем не менее оно показывает, что имплантация LVAD технически возможна у пациентов с амилоидозом и явлениями тяжелой сердечной недостаточности [47].

По данным ретроспективного исследования с участием 53 пациентов с амилоидозом (из них 33 с первичным амилоидозом), проходивших лечение в клинике Мейо с 2000 по 2009 г., имплантация кардиовертера-дефибриллятора не повлияла на прогноз. Следует отметить, что электронный прибор был имплантирован в 77% случаев для первичной профилактики, в 23% — для вторичной; правильное (обоснованное) срабатывание устройства наблюдалось чаще при наличии остановки сердца или устойчивой желудочковой тахикардии в анамнезе [48].

Значение трансплантации сердца как метода лечения амилоидоза сердца окончательно не определено, а результат лечения сильно зависит от выбора пациентов для трансплантации. Помимо обычных ограничений, связанных с трансплантацией, неадекватная поддерживающая терапия в периоперационном периоде и риск отложения амилоида в трансплантате снижают успешность данного метода лечения [49]. Рассматривать трансплантацию сердца стоит в тех случаях, когда поражение сердца является единственным проявлением амилоидоза, а также в случаях, когда тяжесть поражения сердца не позволяет проводить химиотерапию. По данным клиники Мейо (по состоянию на май 2016 г.), более чем за двадцатилетний период были выполнены 23 пересадки сердца (общее число больных первичным амилоидозом — более 3000) [9].

Прогноз

У пациентов с первичным амилоидозом вовлечение сердца в патологический процесс ассоциировано с худшим прогнозом, и большинство смертей связаны именно с поражением органа. У таких пациентов самой частой причиной летального исхода является внезапная сердечная смерть или застойная сердечная недостаточность. По данным S. Dubrey и соавт., медиана выживаемости среди 232 пациентов после постановки диагноза составила 1,08 года (0,83–1,25) [12]. У пациентов с амилоидозом повышение тропонинов и мозговых натрийуретических пептидов является предиктором смертности, что подчеркивает важность этих биомаркеров для стратификации риска [50].

S. Kumar и соавт. показана прогностическая значимость еще одного показателя — разности между вовлеченными и не вовлеченными легкими цепями

(FLC-diff) [51], на основании чего была создана и валидизирована новая прогностическая модель, где каждый показатель оценивается в 1 балл: cTnT ≥ 0,025 нг/мл, NT-proBNP ≥ 1800 пг/мл, FLC-diff ≥ 18 мг/дл. Выделены четыре стадии (I, II, III, IV) в зависимости от количества баллов: 0, 1, 2, 3 соответственно (табл. 4). В исследовании с участием 758 пациентов медиана выживаемости со стадиями I, II, III, IV составила 94,1 (95% ДИ 64–154), 40,3 (95% ДИ 24–59), 14 (95% ДИ 11–18) и 5,8 мес (95% ДИ 5–7) соответственно; *p* < 0,001. Оценочная пятилетняя выживаемость у пациентов со стадиями I, II, III, IV составляет 59; 42; 20 и 14% соответственно [52].

Заключение

За последнее десятилетие сделаны огромные достижения в диагностике и лечении первичного амилоидоза, однако, несмотря на совершенствование лабораторных и визуализационных методик, диагноз амилоидоза сердца представляет большие трудности, в связи с чем необходима информированность врачей об этой патологии. Очень важным является раннее выявление амилоидоза сердца и начало лечения еще до возникновения необратимых изменений. Терапия у пациентов с амилоидозом направлена на элиминацию амилоидогенных плазматических клеток, и, что не менее важно, лечение сердечной недостаточности; при этом стандартная терапия хронической сердечной недостаточности зачастую неэффективна и даже может быть опасна. Достижения в области химиотерапии, иммунной терапии, трансплантации стволовых клеток создают возможность для достижения стойкой ремиссии, а амилоидоз постепенно становится болезнью, которую можно эффективно лечить.

Дополнительная информация

Источник финансирования. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: И.В. Трухин — сбор материала, анализ данных, подготовка текста статьи; Д.Ю. Щекочихин — концепция и дизайн статьи, сбор материала, анализ данных, редактирование; Н.А. Новикова, А.С. Аксельрод, Е.А. Сыркина, А.Е. Грачёв, Е.О. Грибанова, В.К. Охота, В.В. Рыжко, Е.С. Першина — анализ данных, редактирование; А.Л. Сыркин — концепция и дизайн статьи, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение анализа исследований, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brahmanandam V, McGraw S, Mirza O, et al. Regression of cardiac amyloidosis after stem cell transplantation assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2014;129(22):2326–2328. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009135.
2. Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(6):649–655. doi: 10.1097/01.mnh.0000040052.33359.6f.
3. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75–84. doi: 10.1136/hrt.2009.190405.
4. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю., и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2009. — Т.2. — №1. — С. 47–55. [Ryzhko VV, Klodzinskiy AA, Varlamova EJ, et al. Difficulties in diagnostics and treatment of AL-amyloidosis (the review of the literature and own cases report). *Klinicheskaja onkogematologija*. 2009;2(1):47–55. (In Russ).]
5. Yusuf SW, Solhpouk A, Banchs J, et al. Cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(2):265–277. doi: 10.1586/14779072.2014.876363.
6. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, et al. Cardiac amyloidosis — an updated review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(1):10–34. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003.
7. Gertz MA, Grogan M, Kyle RA, Tajik AJ. Endomyocardial biopsy-proven light chain amyloidosis (AL) without echocardiographic features of infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;80(1):93–95. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00293-2.
8. Suresh R, Grogan M, Maleszewski JJ, et al. Advanced cardiac amyloidosis associated with normal interventricular septal thickness: an uncommon presentation of infiltrative cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):440–447. doi: 10.1016/j.echo.2013.12.010.
9. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis a review of diagnosis and therapy. *Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323–1341. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
10. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2101–2110. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.028.
11. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817–1822. doi: 10.1182/blood.v79.7.1817.1817.
12. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91(2):141–157. doi: 10.1093/qjmed/91.2.141.
13. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32:920–928. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0.
14. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;112(13):2047–2060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
15. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490–2497. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014.
16. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155–162. doi: 10.1007/s10741-014-9464-5.
17. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80(9):1242–1245. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00653-X.
18. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Ann Intern Med*. 1999;131(11):838–841. doi: 10.7326/0003-4819-131-11-199912070-00029.
19. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T, et al. Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. *Am J Cardiol*. 2000;85(7):849–853. doi: 10.1016/S0002-9149(99)00879-6.
20. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med*. 2005;118(11):1287. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.017.
21. Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, et al. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(2):274–278. doi: 10.1309/LYWM-47K2-L8XY-FFB3.
22. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. The impact of renal function on the clinical performance of FLC measurement in AL amyloidosis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(6):939–945. doi: 10.1515/cclm-2015-0985.
23. Barnidge DR, Dispenzieri A, Merlini G, et al. Monitoring free light chains in serum using mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(6):1073–1083. doi: 10.1515/cclm-2015-0917.
24. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(6):1881–1887. doi: 10.1182/blood-2004-01-0390.
25. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440–2445. doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2.
26. Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528–540. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
27. Dzungu JN. Cardiac amyloid — an update. *Eur Cardiol*. 2015;10(2):113–117. doi: 10.15420/ecr.2015.10.2.113.
28. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of Biopsy-Proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):410–415. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.043.
29. Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(2):271–283. doi: 10.1007/s12350-013-9800-5.
30. Philippakis AA, Falk RH. Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: treatment with disopyramide. *Circulation*. 2012;125(14):1821–1824. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064246.
31. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):552–562. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001396.
32. Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart*. 2017;103(14):1065–1072. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310704.
33. Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, et al. Efficacy of chemotherapy for Light-Chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2941–2948. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.593.
34. 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(12):2311–2316. doi: 10.1038/leu.2014.227.
35. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but

- toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood*. 2005;105(7):2949–2951. doi: 10.1182/blood-2004-08-3231.
36. Kastiris E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2016;172(2):170–186. doi: 10.1111/bjh.13805.
 37. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541–4549. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
 38. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168(2):186–206. doi: 10.1111/bjh.13155.
 39. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol*. 2012;8(5):707–728. doi: 10.2217/fca.12.54.
 40. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1805–1813. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
 41. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax*. 1982;37(9):711–712. doi: 10.1136/thx.37.9.711.
 42. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618–620. doi: 10.1378/chest.104.2.618.
 43. Meier-Ewert HK, Sanchorawala V, Berk JL, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: evolving approach to diagnosis and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13(6):528–542. doi: 10.1007/s11936-011-0147-4.
 44. Hasin T, Raichlin E, Dispenzieri A, Kushwaha S. Treatment of end stage heart failure related to cardiac amyloidosis. *Intech Open*. 2012. [Open access peer-reviewed chapter] doi: 10.5772/55553.
 45. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63(6):1285–1288. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285.
 46. Barbhuiya CR, Kumar S, Baldinger SH, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):383–390. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.016.
 47. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, et al. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(5):563–568. doi: 10.1016/j.healun.2013.01.987.
 48. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2013;24(7):793–798. doi: 10.1111/jce.12123.
 49. Grogan M, Gertz M, McCurdy A, et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo Clinic experience. *World J Transplant*. 2016;6(2):380–388. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.380.
 50. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751–3757. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
 51. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol*. 2011;86(3):251–255. doi: 10.1002/ajh.21948.
 52. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989–995. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.

316

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

*Трухин Иван Викторович [Ivan V. Trukhin]; адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2 bld 4, Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia], e-mail: ivan.trukhin@gmail.com, SPIN-код: 1911-9569, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1092-6563>

Щехочихин Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент [Dmitrij Yu. Schekochikhin, MD, PhD]; e-mail: agishm@list.ru, SPIN-код: 3753-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

Новикова Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Novikova, MD, PhD, Professor]; e-mail: nanovikova@mail.ru, SPIN-код: 7876-8609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-781X>

Аксельрод Анна Сергеевна, д.м.н., профессор [Anna S. Akselrod, MD, PhD, Professor]; e-mail: 7402898@mail.ru, SPIN-код: 4566-7759, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3417-794X>

Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор [Abram L. Syrkin, MD, PhD, Professor]; e-mail: previntenscardiology@yandex.ru, SPIN-код: 8884-8014, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9602-292X>

Сыркина Елена Абрамовна, к.м.н., доцент [Helena A. Syrkina, MD, PhD]; e-mail: e_syrkina@mail.ru, SPIN-код: 7553-0371, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8072-4513>

Грачёв Александр Евгеньевич, к.м.н. [Alexander E. Grachev, MD, PhD]; e-mail: Gra4al@yandex.ru, SPIN-код: 4281-3923, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7221-9392>

Грибанова Елена Олеговна, к.м.н. [Helena O. Gribanova, MD, PhD]; e-mail: el.gribanova@mail.ru, SPIN-код: 3772-7386, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Охота Валерия Константиновна [Valeria K. Okhota]; e-mail: Sheveleva10@gmail.com, SPIN-код: 2821-3160, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-1428>

Рыжко Вячеслав Владимирович, к.м.н., доцент [Vyacheslav V. Ryzhko, MD, PhD]; e-mail: Gra4al@yandex.ru, SPIN-код: 1289-1850, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1221-3495>

Першина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Pershina]; e-mail: pershina86@mail.ru, SPIN-код: 7311-9276, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>