

Амілоїдоз серця

Серцева недостатність (СН) – це синдром, який переважно вражає літніх пацієнтів і є однією з основних причин госпіталізації у віковій групі від 65 років [18, 62]. Попри те, що амілоїдоз серця (АС) вважається рідкісним захворюванням, останні дані свідчать про те, що його недооцінюють як причину патології серця, оскільки воно виявилось недостатньо діагностованою причиною СН [29, 58]. Варто зауважити, що АС асоційований зі значним рівнем захворюваності та смертності [30, 65]. За даними останніх досліджень, АС недостатньо діагностується та переважає за такої патології серця, як СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ), тяжкий аортальний стеноз і гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) [50]. Як зазначають дослідники, АС, що розвивається за транстретинного амілоїдозу дикого типу (ATTRwt), фіксують у 13% пацієнтів із СНзбФВ ЛШ та у 6-15% осіб з аортальним стенозом [28, 17, 63].

Необхідно зазначити, що впродовж останніх років діагностика АС покращилася, особливо за наявності такої патології серцево-судинної системи, як СНзбФВ ЛШ та аортальний стеноз, завдяки прогресу у візуалізації серця, зокрема ехокардіографії (ЕхоКГ), магнітно-резонансній томографії (МРТ) та сцинтиграфії серця, які допомагають діагностувати це захворювання без біопсії. Окрім цього, завдяки розробленню нових перспективних методів лікування AL-амілоїдозу, транстретинного (ATTR) кардіоміопатії та амілоїдної нейропатії також підвищилася ефективність лікування. Також слід додати, що нині спостерігається зростання поширеності мутацій в афроамериканців та покращилася діагностика спадкової форми ATTR-амілоїдозу через доступність генетичного тестування.

Власне, виявлення екстракардіальних ознак амілоїдозу, висока клінічна підозра, детальний анамнез та обстеження за допомогою методів із візуалізацією є важливими для діагностики АС [3].

Своєчасна діагностика АС на ранній стадії захворювання також має вирішальне значення, оскільки уможливує застосування широкого спектра варіантів лікування, які мають сприятливий вплив на виживаність і/або запобігають потенційно незворотній втраті фізичної функції та якості життя [75]. Крім того, після нещодавніх терапевтичних інновацій амілоїдоз вже не вважається невилковним захворюванням [50].

Метою роботи є аналіз сучасної наукової літератури, присвяченої АС для покращення діагностики на ранній стадії захворювання, оскільки своєчасне встановлення діагнозу і призначення відповідного лікування має значущий вплив на виживаність і якість життя таких пацієнтів.

Системний амілоїдоз – це широкий спектр захворювань, які є наслідком неправильного згортання білків, що агрегують у β -складчасті амілоїдні фібрили. Зокрема, ідентифіковано понад 35 амілоїдогенних білків-попередників, які призводять до розвитку захворювання, для якого характерні позаклітинні відкладання нерозчинних амілоїдних фібрил у різних тканинах і органах, що спричиняє порушення функції органів [11, 45]. Оскільки різні білки-попередники можуть призвести до утворення амілоїду, після встановлення діагнозу амілоїдоз необхідно виконати типування амілоїду, адже це має вирішальне значення для ефективного лікування [45]. Номенклатура системного амілоїдозу містить літеру «А» – амілоїд, за якою йде аббревіатура білка, який неправильно згортається [75].

АС є тяжким прогресуючим інфільтративним захворюванням, спричиненим позаклітинним відкладанням білків (амілоїдних фібрил) у серці із патогномічною гістологічною властивістю зеленого подвійного світлозломлення у поляризованому світлі після фарбування конго червоним [15, 39]. Як відомо, АС може розвиватися внаслідок генетичних мутацій

(за спадкових форм) або набутих причин [25]. Відкладання амілоїдних фібрил в інтерстиції міокарда призводить до розвитку АС, для якого характерний розвиток рестриктивної кардіоміопатії (РКМП) або ГКМП, а на пізніх стадіях може також порушуватися систолічна функція ЛШ [65, 75, 19, 30]. Як було зазначено вище, відомо понад 35 білків, що агрегують як амілоїд *in vivo*, однак, лише дев'ять амілоїдних білків можуть відкладатися в інтерстиції міокарда, зумовлюючи АС, із яких два найпоширеніші типи амілоїдозу найчастіше можуть призводити до АС, що становить понад 98% діагностованого АС [11, 15, 75, 25]. Це AL-амілоїдоз, за якого амілоїдні фібрили містять легкі ланцюги моноклональних імуноглобулінів, що виробляються при плазмоклітинних захворюваннях і ATTR-амілоїдоз, за якого в амілоїдних фібрилах наявний білок транстретину (TTR). ATTR-амілоїдоз може розвиватися у двох варіантах: спадковий транстретинний амілоїдоз (ATTRv-амілоїдоз) або транстретинний амілоїдоз дикого типу (ATTRwt-амілоїдоз) залежно від того, чи ідентифікована мутація гена TTR [15, 75]. TTR, відомий також як преальбумін, транспортний білок тироксину та ретинолу (вітамін А), що виробляється печінкою (орган, який переважно відповідає за продукцію циркулюючого TTR), судинним сплетінням і пігментним епітелієм сітківки. Деякі форми амілоїдозу (AApAI, AApAII, AApAIV, A β 2M, AFib, AGel) виникають дуже рідко, а вторинний амілоїдоз (AA-амілоїдоз), який є наслідком хронічних запальних та інфекційних захворювань нині фіксують набагато рідше, ніж раніше [25].

AA-амілоїдоз можна припустити на підставі анамнезу хронічних запальних захворювань, як-от ревматоїдний артрит, спондилоартрит, запальні захворювання кишечника, хронічні інфекції та сімейна середземноморська лихоманка [75].

Як було зазначено, частота ураження серця є різною і залежить від типу амілоїдозу. Зокрема, 2021 р. видано положення Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда щодо діагностики і лікування амілоїдозу серця, згідно з яким ураження серця при AL-амілоїдозі сягає 70%, ATTRwt-амілоїдозі – 100%, ATTRv-амілоїдозі – 30-100% (залежить від мутації), AA-амілоїдозі – 5% [25].

Епідеміологія

Точна поширеність амілоїдозу, зокрема і АС, невідома [59]. За даними дослідження, проведеного у Швеції, захворюваність на неспадковий амілоїдоз становила 8,29 на мільйон людино-років та 3,2 – на мільйон людино-років для AL-амілоїдозу, частіше в осіб віком >65 років [32].

Результати аналізу свідцтв про смерть у Великій Британії засвідчили, що захворюваність на амілоїдоз становила приблизно 1 на 100 000 населення, який був причиною смерті в 0,58 на 1000 населення [54].

За даними обсерваційного проспективного багатоцентрового дослідження

the PREVAMIC Study, проведеного в Іспанії (за участю 453 пацієнтів віком ≥ 65 років із СН і товщиною міжшлуночкової перегородки або задньої стінки >12 мм), поширеність АС становила 20,1%. У 84,6% осіб встановлено ATTR-АС, а у 2,2% – AL-АС, а за результатами дослідження the AC-TIVE study поширеність АС (ATTR або AL) сягала 29%, із них у 82,3% пацієнтів виявлено ATTR-АС, а у 17,7% – AL-АС [60, 42].

Так, за результатами огляду і метааналізу 31 дослідження, А. Aimo et al. зазначили, що поширеність АС при виконанні сцинтиграфії кісток за екстракардіальних захворювань (п'ять досліджень) була 1% (95% довірчий інтервал, ДІ 0-1%); у пацієнтів із СНзбФВ ЛШ (шість досліджень) – 12% (95% ДІ 6-20%); СН зі зниженою (СНзн-ФВ ЛШ) або помірно зниженою фракцією викиду (два дослідження) – 10% (95% ДІ 6-15%); порушеннями провідності, що потребували імплантації кардіостимулятора (одне дослідження) – 2% (95% ДІ 0-4%); тяжким аортальним стенозом (сім досліджень) – 8% (95% ДІ 5-13%); ГКМП (два дослідження) – 7% (95% ДІ 5-9%); при хірургічному втручанні за карпального тунельного синдрому (три дослідження) – 7% (95% ДІ 5-10%) та за даними аутопсії літніх осіб (чотири дослідження) – 21% (95% ДІ 7-39%). У значної частини пацієнтів діагностували ATTR-АС, а середній відсоток пацієнтів з AL-АС становив до 18% [1].

На АС частіше хворіють чоловіки, його поширеність у жінок – 9-13% випадків, однак є дані щодо вищої поширеності – до 30% (ретроспективне дослідження, проведене у Швеції) та 39,9% ($p=0,019$) за результатами випробування, проведеного в Іспанії [14, 34, 35, 60]. За даними дослідження, середній вік пацієнтів з АС коливався від 74 до 90 років, а відсоток чоловіків сягав 50-100% [1].

Відомо, що поширеність ATTRwt-амілоїдозу зростає з віком. Так, за даними аутопсій пацієнтів віком >80 років, у 25% виявлено депозити амілоїду ATTRwt у міокарді і у 13-19% із СНзбФВ ЛШ [70, 28]. Результати іншого дослідження засвідчили, що у пацієнтів >65 років зі СНзбФВ ЛШ поширеність амілоїдної кардіоміопатії становила принаймні 29% [10].

У роботі S.F. Mohammed et al. скоригована за віком і статтю поширеність ATTRwt-амілоїдозу була вищою у пацієнтів із СНзбФВ ЛШ, ніж у групі контролю (відношення шансів, ВШ 3,8; 95% ДІ 1,5-11,3; $p=0,03$). Серед пацієнтів із СНзбФВ ЛШ помірне або важке інтерстиціальне відкладання ATTRwt, як етіології СНзбФВ ЛШ, спостерігали у 5% пацієнтів (із них 80% – чоловіки), а з незначним інтерстиціальним та/або різного ступеня тяжкості відкладання в інтрамуральних коронарних судинах – у 12% пацієнтів [43].

Крім того, у 16% пацієнтів, яким виконали транскатетерну імплантацію аортального клапана через тяжкий аортальний стеноз, за допомогою сцинтиграфії діагностували ATTR-амілоїдоз [17].



Г.В. Мостбауер

Слід також зауважити, що R.K. Patel et al. у своїй роботі не виявили у пацієнтів з ATTR-АС гендерних відмінностей щодо клінічного фенотипу, прогресування захворювання та прогнозу [51].

Патофізіологія

За AL-амілоїдозу дисрегульований клон плазматичних клітин виробляє капа (κ) та лямбда (λ) легкі ланцюги моноклональних імуноглобулінів, які мають схильність до неправильного згортання, агрегації та відкладання в інтерстиції міокарда. Серед уражених систем чи органів – серце, нирки, печінка, нервова система (зокрема, вегетативна нервова система), шлунково-кишковий тракт і м'які тканини. G. Merlini et al. розглядають AL-АС як «токсично-інфільтративну» кардіоміопатію, що розвивається за участю двох основних механізмів:

1) інтерстиціального та/або периваскулярного відкладання фібрил амілоїду, що призводить до руйнування архітектури тканин, мікросудинної дисфункції й розвитку ішемії міокарда і стенокардії та пригнічення скорочення чи розслаблення міокарда;

2) прямого токсичного впливу на кардіоцити частково через сигналізацію р38 мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК). Інтерстиціальне відкладання амілоїдних фібрил спричиняє розвиток РКМП і СН, а пряма клітинна токсичність відбувається через підвищену продукцію активних форм кисню та апоптозу кардіоцитів [41].

Як зазначають D.A Brenner et al., пряма токсичність амілоїдогенних легких ланцюгів моноклональних імуноглобулінів внаслідок активації оксидантного стресу пов'язана з пошкодженням міокарда, яке часто є непропорційним відкладанням амілоїду [13]. Це може пояснити тяжку та прогресуючу СН у пацієнтів із, здавалося б, легким або помірним ураженням серця. Крім прогресуючої СН, значна частина пацієнтів помирає раптово, переважно через електричну активність без пульсу [24].

Транстретин (преальбумін) є тетрамерним білком, що містить чотири однакові субодиниці, але чому нативний (тобто генетично нормальний) TTR стає кінетично нестабільним і агрегує, неясно, але цей процес пов'язаний із віком (як правило, після 60 років). Як зазначено вище, ATTR-амілоїдоз є наслідком прогресуючого відкладання амілоїду в інтерстиції міокарда та призводить до розвитку РКМП [68].

Накопичення амілоїду в інтерстиціальному просторі зумовлює розвиток діастолічної дисфункції, порушення обміну кальцію та клітинного метаболізму, а також чинить кардіотоксичний вплив, що призводить

до набряку та пошкодження кардіоміоцитів [30].

Амілоїдна інфільтрація вражає всі серцеві структури і спричиняє розвиток, зокрема СН, порушення ритму та провідності серця, кардіоміопатії, дисфункцію клапанів, перикардального випоту, а відкладання амілоїду в інтрамуральних коронарних судинах може викликати ішемію міокарда і розвиток мікровазкулярної стенокардії та є причиною значної захворюваності та смертності [43, 44, 50, 52, 65, 76].

Клінічні ознаки

Амілоїдоз може вражати різні органи і системи з розвитком різноманітних клінічних ознак, які рідко є специфічними, що призводить до ускладнень і затримки в діагностиці [73]. Однак варто додати, що, крім ураження серця, для АЛ-амілоїдозу характерна нефропатія, протеїнурія, вегетативна дисфункція, полінейропатія, макроглюкозія, спонтанні синці, ураження печінки; АТТТ-амілоїдозу – карпальний тунельний синдром, стеноз хребтового каналу поперекового відділу, розрив сухожилля біцепса; АТТТ-амілоїдозу – полінейропатія, ортостатична гіпотензія, помутніння склоподібного тіла, патологія шлунково-кишкового тракту [25].

Ураження серця за амілоїдозу на ранніх стадіях може бути незначним і безсимптомним [27]. Власне, ранні клінічні симптоми обох форм амілоїдозу (АЛ-АС і АТТТ-АС) не є специфічними, тому рання діагностика є доволі важкою, потребує консультацій багатьох фахівців і багато часу, часто до виконання ЕхоКГ досвідченим кардіологом [30]. Для АЛ-амілоїдозу чи АТТТ-амілоїдозу характерним є розвиток АС із симптомами чи ознаками РКМП або ГКМП, що спостерігаються на пізніх стадіях захворювання [27, 29, 30].

Як зазначають J.N. Nativi-Nicolau et al., пацієнти з АТТТ-амілоїдозом можуть мати клінічні ознаки або симптоми кардіоміопатії чи прогресуючої полінейропатії разом із симптомами ураження опорно-рухового апарату та ознаками вегетативної дисфункції. АТТТ-амілоїдоз слід розглядати у пацієнтів із кардіальними (СН, брадиаритмії, фібриляція передсердь (ФП), порушення провідності серця, наявність штучного водія ритму), неврологічними проявами (полінейропатія, м'язова слабкість, труднощі під час ходьби, падіння) чи ознаками ураження опорно-рухового апарату (карпальний тунельний синдром, біль у спині, стеноз поперекового відділу хребта, розрив сухожилля біцепса (так званий симптом Рореуе), біль у плечах, колінах і стегнах або хірургія, trigger finger), автономною дисфункцією (ортостатична гіпотензія / непереносимість антигіпертензивних препаратів, хронічна діарея / закреп / зниження маси тіла, еректильна дисфункція), особливо за наявності симптомів мультиорганного ураження [48].

E. Gonzalez-Lopez et al. зауважують, що АТТТ-амілоїдоз усе частіше визнається причиною незрозумілої СНзбФВ ЛШ у літніх пацієнтів із дилатацією передсердь, незначною мітральною або трикуспідальною регургітацією, ФП та/або порушеннями провідності серця [28]. АС на ранніх стадіях проявляється СНзбФВ ЛШ, а на більш пізніх – може розвиватися СНзбФВ ЛШ, зазвичай із гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) [19, 30].

У положеннях Робочої групи Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2019) зазначено, що основним клінічним проявом РКМП є СНзбФВ ЛШ з ознаками та симптомами право- / лівобічної або бівентрикулярної СН, а СНзбФВ ЛШ може спостерігатися на пізніх стадіях РКМП [64].

D.A. Brenner et al. теж наголошують на тому, що ураження серця є основним визначальним чинником смертності за АЛ-амілоїдозу через зниження скоротливості міокарда та трансформації СНзбФВ ЛШ у СНзбФВ ЛШ [13].

За результатами роботи R. Ruiz-Hueso et al., АС був причиною СН у кожного п'ятого пацієнта і це захворювання слід виключати у літніх осіб із СН і ГЛШ, незалежно від статі та фракції викиду ЛШ [60]. Дані іншого дослідження засвідчили, що у 31% пацієнтів з АТТТ-АС виникали СНзбФВ ЛШ [2].

Подібні дані отримали інші дослідники, де до третини осіб мали СНзбФВ ЛШ, а K. Lindmark et al. у роботі, яка охоплювала літніх пацієнтів, спостерігали СН у 50% випадків [5, 37].

J.N. Nativi-Nicolau et al. акцентують на тому, що до ознак і симптомів, які уможливають запідозрення АТТТ-амілоїдозу із кардіоміопатією, належать:

- СН із переважанням ознак недостатності правих відділів серця (наприклад, анорексія, шлунково-кишкові розлади, набряки, збільшення маси тіла).
- СНзбФВ ЛШ, особливо у чоловіків.
- Непереносимість інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), БРА+інгібітор неприлізину (ARNI) або бета-адреноблокаторів.
- Незрозумілі передсердні аритмії, порушення провідності серця або необхідність імплантації кардіостимулятора.
- М'язово-скелетні синдроми або процедури в анамнезі з приводу карпального тунельного синдрому; стенозу каналу поперекового відділу хребта; спонтанного дистального розриву сухожилля біцепса; або

операції на плечовому, колінному чи тазостегновому суглобах [48].

Діагностика

У разі підозри АС своєчасна діагностика цього захворювання має велике значення, оскільки виживаність пацієнтів значною мірою залежить від раннього початку лікування, особливо за АЛ-амілоїдозу [25]. Зокрема, у консенсусі експертів Американського коледжу кардіологів (ACC, 2023) щодо комплексної мультидисциплінарної допомоги пацієнтам з АС наведено кардіальні та екстракардіальні симптоми, що вказують на АС (табл. 1) [75].

Так, за положеннями Робочої групи ЄТК (2021) із захворювань міокарда та перикарда щодо діагностики та лікування АС розрізняють дві основні фази діагностики АС: підозри та встановлення діагнозу (також охоплює відповідне типування амілоїду, що є вкрай важливим для проведення специфічного лікування). Отже, запідозрити АС необхідно за наявності екстракардіальних чи кардіальних «червоних прапорців» амілоїдозу (табл. 2). Скринінг на АС рекомендовано виконувати в разі товщини стінки ЛШ ≥ 12 мм і наявності ≥ 1 ознаки з наведених на рисунку 1, особливо у пацієнтів віком >65 років [25]. У разі патології серця за наявності таких захворювань, як дискразія плазматичних клітин, нефротичний синдром, периферична нейропатія або хронічний системний запальний стан, слід виключати амілоїдоз, особливо за наявності відповідних результатів візуалізації серця. Збільшення товщини стінки недилатованого ЛШ є характерною ознакою АС і потребує подальшого обстеження, якщо ці дані виявлено у літніх пацієнтів із такою патологією, як СНзбФВ, ГКМП

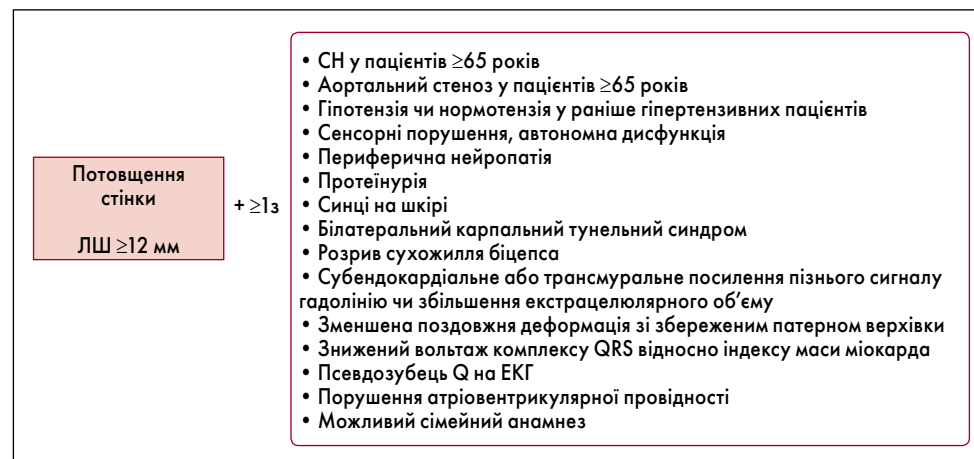


Рис. 1. Скринінг на АС

Адаптовано за P. Garcia-Pavia et al., 2021.

Таблиця 1. Ознаки, що вказують на АС	
Серцеві прояви	Позасерцеві прояви
Клінічні Лихоманка Симптоми СН Сімейний анамнез СН	М'язово-скелетні Двобічний карпальний тунельний синдром Стеноз поперекового / шийного відділу хребта Спонтанний розрив сухожилля біцепса Заміна кульшового або колінного суглоба
ЕКГ-ознаки Порушення провідності серця / кардіостимулятор ФП Псевдоінфарктний патерн Невідповідність вольтажу QRS до ступеня збільшення товщини стінки ЛШ за даними візуалізації	Неврологічні Периферична нейропатія Нейропатія в сімейному анамнезі Вегетативна дисфункція Непереносимість судинорозширювальних антигіпертензивних засобів Ортостатична гіпотензія Гастропарез Нетримання сечі Еректильна дисфункція
Візуалізація Збільшення товщини стінки ЛШ Діастолічна дисфункція 2-ї стадії або вище Аномальна поздовжня деформація зі збереженим патерном верхівки (apical sparing pattern) Дифузне субендокардіальне або трансмуральне пізнє посилення сигналу гадолінію за даними МРТ серця зі збільшенням фракції позаклітинного об'єму	Ниркові Нефротичний синдром
Лабораторні дані Стойке незначне підвищення тропоніну Підвищення рівня BNP чи NT-proBNP	

Примітки. BNP – мозковий натрійуретичний пептид, NT-proBNP – N-термінальний пропептид BNP (NT-proBNP).
Адаптовано за Writing Committee; M.M. Kittleson et al., 2023.

або тяжкий стеноз аорти, насамперед серед тих, хто проходить транскатетерну імплантацію аортального клапана, оскільки АТТТ-амілоїдоз було виявлено у 7-19% пацієнтів із вищезазначеними клінічними сценаріями та можливістю неінвазивної діагностики АС [17, 20, 28]. Так, за даними роботи G. Fabbri et al. у 4-16% пацієнтів з аортальним стенозом було діагностовано АТТТ-амілоїдоз [23].

У повсякденній кардіологічній практиці діагностичні процедури мають охоплювати оцінювання серцевих маркерів. Мозковий натрійуретичний пептид (BNP), N-термінальний пропептид BNP (NT-proBNP) і тропонін Т (TnT) є найбільш дослідженими біомаркерами ураження серця за АС, які використовують також і для визначення прогнозу [21, 71].

Аналіз ЕКГ із характерним низьким вольтажем зубців комплексу QRS і псевдоінфарктними змінами не є достатньо чутливими ознаками АС [46]. Зокрема, низький вольтаж зубців комплексу QRS за наявності ГЛШ відповідно до даних ЕхоКГ є характерним для амілоїдної кардіоміопатії, але виникає у $<50\%$ пацієнтів [30].

Слід додати, що ранню діагностику АС значно полегшують такі методи візуалізації, як ЕхоКГ та спекл-трекінг ЕхоКГ. За аналізу деформації у хворих на АС спостерігали порушення деформації в базальному та середньому сегментах ЛШ порівняно з верхівковими. Це так зване верхівкове збереження, яке часто фіксують у хворих на АС, має високе діагностичне і прогностичне значення [69].

S. Vargas-Gomes et al. підтвердили, що спекл-трекінг ЕхоКГ найточніше надавала додаткову прогностичну інформацію щодо смертності від усіх причин порівняно з іншими клінічними, ЕхоКГ- і серологічними показниками [7].

Y. Nakao et al. вивчали значення для скринінгу АС ЕхоКГ-параметри деформації з використанням відносно збереженого патерну верхівки (RASP) у пацієнтів із ГЛШ, у 18% із них діагностували АС. Було встановлено, що RASP продемонстрував найбільшу додаткову перевагу для скринінгу АС порівняно з базовою моделлю і така оцінка є потенційно корисною для стратифікації ризику та менеджменту пацієнтів із ГЛШ [47].

За даними МРТ, характерним для АС є наявність дифузного субендокардіального посилення сигналу гадолінію (LGE), а відкладання амілоїдних фібрин у міокарді призводить до збільшення позаклітинного об'єму (ECV). Типовий патерн LGE був суттєво пов'язаний із вищою смертністю [6].

Радіоізотопні методи натеper є основним методом діагностування АТТТ-АС із застосуванням радіоізоотопу технецію (^{99m}Tc)-99m та індикаторів, які класично використовують під час дослідження скелету: 3,3-дифосфоно-1,2 пропанодикарбонова кислота (DPD); пірофосфат (PYP); і метилендифосфонова кислота (MDP). Простота зображення і висока специфічність (майже 100%) для АТТТ-АС є перевагами сцинтиграфії. Сьогодні застосовують напівкількісну візуальну оцінку за 4-бальною шкалою Перуджині (0-3) [53].

Позитронно-емісійна томографія з використанням радіоіндикатора Pittsburgh Compaund-B (PiB) є ще одним рекомендованим методом обстеження, що допомагає виявити ураження серця на ранній стадії за основних типів амілоїдозу (зі 100% точністю для АЛ-амілоїдозу) [57].

Діагностичні критерії

АС діагностуються у разі, коли амілоїдні фібрили виявляють у серці. Нині

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 24

запропоновано інвазивні та неінвазивні діагностичні критерії АС.

Критерії інвазивної діагностики застосовують за всіх форм АС, тоді як для ATTR-амілоїдозу рекомендовано лише неінвазивні критерії.

До критеріїв інвазивної діагностики АС належать:

- позитивні результати на амілоїд (за фарбування конго червоним) за даними ендоміокардіальної біопсії **чи**
- підтвердження відкладання амілоїду за екстракардіальної біопсії та наявності ЕхоКГ-критеріїв (за відсутності альтернативної причини збільшення товщини стінки ЛШ) / МРТ-критеріїв АС (табл. 3) [25].

Слід також зазначити, що, хоча золотим стандартом для визначення типу амілоїду сьогодні є мас-спектрометрія, однак, імуногістохімію або імуноелектронну мікроскопію зазвичай використовують для типування амілоїду в спеціалізованих центрах [38].

До неінвазивних діагностичних критеріїв ATTR-АС належать:

- 2 чи 3-й ступінь поглинання міокардом радіоактивного індикатора (99mTc-пірофосфат, 99mTc-3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбонова кислота або 99mTc-гідроксиметилендифосфонат) за даними сцинтиграфії +
- ЕхоКГ-/МРТ-критерії +
- клональна дискразія – аналіз сироватки крові на вільні легкі ланцюги (FLC) / електрофорез сироваткових білків з імунофіксацією (SPIE) та електрофорез білка сечі з імунофіксацією [25].

Після підтвердження ATTR-АС рекомендовано провести генетичне консультування і тестування для оцінювання наявності мутацій TTR для диференційної діагностики ATTRwt-амілоїдозу і ATTRv-амілоїдозу [25]. За даними проспективного багатоцентрового дослідження, застосування RASP або комбінації ≥ 2 інших ЕхоКГ-«червоних прапорців» АС, за винятком товщини міжпередсердної перегородки, засвідчили діагностичну точність $>70\%$ [42].

Диференціальна діагностика АС є складною, тому що це захворювання немає специфічних симптомів [73]. За наявності ГЛШ диференціальний діагноз охоплює такі захворювання чи стани, як: артеріальна гіпертензія, ГМКП, аортальний стеноз, «синдром атлетичного серця», хвороба Фабрі та АС. М. Veneyto et al. засвідчили, що у пацієнтів із ГЛШ >15 мм амілоїдоз є найчастішою її причиною [9].

Лікування амілоїду серця

Згідно з Консенсусом експертів Американського коледжу кардіологів (2023) компоненти мультидисциплінарного спостереження за пацієнтами з АС передбачають три кроки:

Крок 1 – співпраця між кардіологами та фахівцями з амілоїдозу. Розпізнати клінічні підказки (табл. 2), які можуть вказувати на АС та розпочати діагностичний алгоритм, імплементувати стратегію лікування і визначити можливість для співпраці з фахівцем з амілоїдозу.

Крок 2 – співпраця між кардіологами та іншими фахівцями. Розпізнати екстракардіальні ознаки та, як і коли потрібно налагодити міждисциплінарну співпрацю для лікування таких пацієнтів (гастроентерологія, гематологія, нефрологія, геріатрія, неврологія, ортопедична хірургія, менеджмент болю, реабілітація).

Крок 3 – зрозуміти перешкоди для належної допомоги, майбутні напрями мультидисциплінарної допомоги та не вирішені питання при лікуванні пацієнтів із АС. Підвищити доступність ефективного лікування амілоїдозу (обізнаність у групах

Тип	«Червоні прапорці»	Тип амілоїдозу
Екстракардіальний амілоїдоз		
Клінічні	Полінейропатія	ATTRv, AL, AA, AGel
	Дизавтономія	ATTR, AL
	Синці на шкірі	AL
	Зміна кольору шкіри	AApoAI
	Еластолізис	AGel
	Макроглосія	AL
	Глухота	ATTRwt
	Двобічний карпальний тунельний синдром	ATTRv, ATTRwt
	Розрив сухожилля біцепса	ATTRwt
	Стеноз поперекового відділу хребта	ATTRwt
	Відкладання в скловидному тілі	ATTRv
	Гратчаста дистрофія рогівки	AGel
	Сімейний анамнез	ATTRv, AApoAI, AApoAll
Лабораторні	Ниркова недостатність	AL, AA, AApoAI, AApoAll, AApoAIV, A β 2M, AFib
	Протеїнурія	AL, AA, AApoAI, AApoAll, AFib
Кардіальні		
Клінічні	Гіпотензія або нормотензія, якщо в анамнезі артеріальна гіпертензія	ATTR, AL
ЕКГ	Псевдоінфарктна картина	Yci
	Низький / знижений вольтаж комплексу QRS до ступеня товщини ЛШ	Yci
	Порушення атріовентрикулярної провідності	Yci
Лабораторні	Непропорційно підвищений рівень NT-proBNP до вираженості СН	Yci
	Стійке підвищення рівня тропоніну	ATTR, AL
ЕхоКГ	Зернистий «блискучий» міокард	Yci
	Збільшення товщини стінки правого шлуночка	Yci
	Потовщення клапанів	Yci
	Перикардальний випіт	Yci
	Зменшена поздовжня деформація зі збереженим верхівковим патерном	Yci
МРТ	Субендокардіальне пізнє посилення сигналу гадолінію	Yci
	Підвищені нативні значення T1	Yci
	Збільшення позаклітинного об'єму	Yci
	Аномальна кінетика гадолінію	Yci

Адаптовано за P. Garcia-Pavia et al., 2021.

ризик: СНзбФВ ЛШ, аортальний стеноз, афроамериканці) та перспективи майбутніх методів лікування [75].

Лікування АС охоплює два напрями:

1. Лікування і профілактика ускладнень.
2. Припинення або уповільнення відкладання амілоїду через специфічне лікування [25].

Лікування ускладнень і супутніх захворювань

Підтримуюче лікування хворих на АС націлене на терапію таких ускладнень, як СН, передсердні та шлуночкові аритмії, порушення провідності серця, ішемічна хвороба серця, тромбоемболії та аортальний стеноз [45, 56, 61]. Варто зазначити, що такі препарати, як ІАПФ, ARNI, β -адреноблокатори не рекомендовані за прогресуючого ураження серця, оскільки їх побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, порушення провідності) перевищують переваги призначення [33]. Застосування дигоксину, блокаторів кальцієвих каналів, особливо недигідропіридинових, слід уникати через їхню потенційну токсичність [72].

Специфічне (хворобомодифікуюче) лікування амілоїдозу серця

Ці інтервенції спрямовані на процес відкладання амілоїду і на зменшення продукції

білка-попередника амілоїду або утворення амілоїдних фібрил і зменшення тягаря інфільтрації амілоїдним білком [25, 67, 67].

AL-амілоїдоз

Терапія AL-амілоїдозу базується на методах лікування множинної мієломи, яка є більш поширеним захворюванням плазматичних клітин. Втім, оскільки у пацієнтів з AL-амілоїдозом наявне мультиорганне ураження з розвитком органної дисфункції, у них спостерігають погану переносимість препаратів і підвищену токсичність лікування, що, на жаль, може призвести до фатальних наслідків. Отже, лікування має збалансувати досягнення швидкого та значущого зменшення кількості циркулюючих легких ланцюгів імуноглобулінів за максимального забезпечення безпеки пацієнта. Цей підхід найкраще досягається за допомогою мультидисциплінарного підходу із залученням фахівців суміжних спеціальностей, зокрема онкогематолога та кардіолога, якщо можливо, то таких пацієнтів слід скеровувати до спеціалізованих центрів [45, 30, 75]. Як зазначає про такий підхід і M. Nuvolone et al., лікування AL-амілоїдозу є особливо складним, оскільки передбачає проведення протипухлинної терапії гематологічного злоскісного захворювання, що безпосередньо спричиняє погіршення функції

багатьох органів, часто у літніх пацієнтів з іншими супутніми патологіями та поліфармакотерапією. Ця унікальна ситуація є причиною підвищеної чутливості пацієнтів до застосування лікарських засобів. За переведення досвіду лікування множинної мієломи або інших В-клітинних злоскісних новоутворень на AL-амілоїдоз необхідно коригувати дозування / схеми терапії та вжити спеціальних профілактичних заходів. Лікування пацієнтів з AL-амілоїдозом має бути адаптованим до ризику, індивідуального профілю пацієнта, зважаючи на тип і ступінь ураження органів і можливу супутню патологію [45, 49].

Оскільки доступно декілька класів ефективних препаратів, вибір терапевтичних засобів також залежить від профілю безпеки окремого препарату [49].

Дії кардіолога у специфічному лікуванні:

- оцінити стан серця пацієнта для початкових гематологічних стратегій, зокрема розгляд аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- встановлення необхідності трансплантації серця;
- моніторинг стану серця під час хіміотерапії [25].

Як зазначено вище, основою терапії залишається вплив на клон плазматичних клітин для зменшення або припинення продукції аномальних легких ланцюгів імуноглобулінів. Для AL-амілоїдозу доведеною стратегією лікування є хіміотерапія, потенційно поєднана з трансплантацією аутологічних стовбурових клітин [67].

Це лікування залучає такі засоби, як інгібітори протеасом, імуномодулятори, алкілюючі агенти, моноклональні антитіла та використання аутологічної трансплантації стовбурових клітин [12, 49].

За даними нещодавнього ретроспективного дослідження впливу моноклональних антитіл (NEOD001, CAEL-101), які зв'язуються з амілоїдними фібрилами в органі та мають ранню ефективність [12].

Попри те, що сучасні методи лікування мають потенціал для контролю захворювання та покращення виживання, вони не можуть сприяти регресу депозитів амілоїду легких ланцюгів імуноглобулінів в органах. Зокрема, проводяться клінічні дослідження впливу моноклональних антитіл (NEOD001, CAEL-101), які зв'язуються з амілоїдними фібрилами в органі та мають ранню ефективність [12].

Транстиретиновий амілоїдоз

На сьогодні є нові, ефективні, таргетні терапевтичні опції для лікування пацієнтів з ATTRwt-амілоїдозом і ATTRv-амілоїдозом. Рання діагностика необхідна для своєчасного лікування неврологічних, серцевих та інших системних симптомів, оскільки така терапія ефективніша на ранніх стадіях захворювання [55]. Ефективні методи лікування зменшують продукцію мутованих TTR (трансплантація печінки) та чинять вплив на TTR загалом (геномна сайленсерна терапія) або стабілізують циркулюючу молекулу TTR (стабілізатори), запобігаючи їх дисоціації чи розщепленню на амілоїдогенні фрагменти [25, 75].

Зокрема, специфічне фармакологічне лікування ATTR-амілоїдозу охоплює стабілізуючі молекули (тафамідис) і геномну сайленсерну терапію (патисіран та інотерсен) [25, 75].

Нині тафамідис є єдиним препаратом, що продемонстрував ефективність у рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із ATTRwt-амілоїдозом і ATTRv-амілоїдозом

та з кардіоміопатією, який є засобом вибору з прийнятною очікуваною виживаністю, тоді як призначення патисірану можливо розглядати у пацієнтів з АТTRv-амілоїдозом з ураженням серця, яким призначають геномну сайленсерну терапію за симптомної неврологічної патології.

За АТTRv-амілоїдозу терапевтичні підходи залежать від наявності кардіоміопатії, полінейропатії або їхньої комбінації. У разі АТTRv-амілоїдозу з кардіоміопатією та полінейропатією рекомендованими препаратами є тафамідіс (I стадія полінейропатії) та патисіран (II стадія полінейропатії), а тільки з полінейропатією – тафамідіс (I стадія полінейропатії), патисіран та інотерсен (II стадія полінейропатії) [25].

Тафамідіс 2022 року був єдиним препаратом, схваленим Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) для лікування АТTR-АС. Вказаний препарат діє як стабілізатор трансретину, сповільнюючи його дисоціацію і, власне, утворення фібрил і відкладання в серці. Рання діагностика має вирішальне значення, оскільки тафамідіс уповільнює прогресування захворювання [75].

У рандомізованому дослідженні АТTR-АС застосування тафамідісу асоціювалося зі зниженням на 29,5% смертності від усіх причин (відношення ризиків, ВР 0,70; 95% ДІ 0,51-0,96) і госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями (ВР 0,68; 95% ДІ 0,56-0,81), а також на 30-му місяці приймання препарату – покращенням функціональної здатності (за результатами тесту 6-хвилинної ходьби, $p < 0,001$) та якості життя (КССQ-OS, $p < 0,001$) порівняно з плацебо.

Ефекти були постійними для попередньо визначених підгруп, зокрема стратифікації за статусом АТTRwt vs АТTRv і I або II функціональним класом (ФК) СН за NYHA проти III ФК, за винятком вищих показників госпіталізації із серцево-судинними захворюваннями у учасників із СН III ФК за NYHA, які отримували тафамідіс [40].

Подальший попередній аналіз у дослідженні АТTR-АС підтвердив сприятливий ефект застосування тафамідісу (незалежно від типу АТTR-амілоїдозу) на зниження смертності, поліпшення функцій серця і показників якості життя [31, 55].

Користь була очевидною до 58 місяців у довгостроковому спостереженні пацієнтів, які постійно отримували тафамідіс, порівняно з тими, хто спочатку приймав плацебо, а потім – тафамідіс [22].

Тафамідіс має сприятливий профіль побічних ефектів. У дослідженні АТTR-АС спостерігали побічні явища від легкого до помірного ступеня тяжкості [40].

У реальній практиці моніторинг безпеки не потрібний. Із цієї причини основним чинником для початку лікування є те, чи отримає пацієнт значну користь (клінічно значуща хвороба без конкуруючої супутньої патології, яка чинить вплив на виживаність) і чи таке лікування є доступним. Основною перешкодою є висока ціна препарату [75].

Серед інших перепон для призначення тафамідісу може бути брак даних щодо популярності пацієнтів, які отримають позитивний ефект лікування. Наявна невизначеність щодо ефективності тафамідісу на ранніх стадіях захворювання, наприклад безсимптомних генетичних носіїв без клінічно виразного АС або тих, хто має локальну екстракардіальну патологію, зокрема депозити амілоїду, що виявлені під час операції на зап'ястному каналі [74].

Деякі пацієнти на пізній стадії захворювання можуть не отримати позитивний ефект при застосуванні тафамідісу, власне, як ті, що були виключені з дослідження АТTR-АС, зокрема особи із СН IV ФК за NYHA та прогресуючою СН або похилого віку (>90 років), хоча призначення цій популяції хворих має ґрунтуватися на індивідуальному підході до спільного обговорення та прийняття відповідних рішень [40].

Інша стратегія, що охоплює фармакологічне пригнічення експресії гена трансретину за допомогою патисірану, продемонструвала багатообіцяючі результати щодо зменшення несприятливих наслідків ураження серця порівняно з плацебо у підгрупі пацієнтів із АТTRv-АС.

У рандомізованому контрольованому плацебо подвійному сліпому дослідженні було підтверджено, що у пацієнтів з АС застосування патисірану призводило до зменшення середньої товщини стінки ЛШ, глобальної поздовжньої деформації, рівня NT-proBNP та несприятливих серцевих наслідків порівняно з плацебо на 18-му місяці спостереження. Це свідчило про те, що патисіран може зупинити або зумовити регрес серцевих проявів спадкового АТTR-амілоїдозу. Скоригована частота госпіталізацій із приводу серцевих причин і смерті з усіх причин становили 18,7 і 10,1 на 100 пацієнто-років у групах плацебо і патисірану відповідно (ВР 0,54; 95% ДІ 0,28-1,01) [66].

У деяких випадках АТTR-АС виконують трансплантацію серця і печінки [30]. Нині досліджуються кілька нових сполук, зокрема агенти, що спрямовані на видалення амілоїдних фібрил [25]. Також відбуваються клінічні випробування із застосуванням специфічного моноклонального антитіла PRX 004, що чинить вплив на розпад амілоїду [8].

Прогноз

Ураження серця погіршує прогноз пацієнтів з амілоїдозом [75]. Нині запропоновано різні методи прогностичного оцінювання за AL-АС і АТTR-АС, однак фокус перемістився на багатопараметричне оцінювання, яке ґрунтується на визначенні біомаркерів і стадії на їх основі. За прогностичною оцінкою стадій AL-амілоїдозу, запропованою В. Lillenes et al. (параметри оцінювання: тропонін I >0,1 нг/мл і BNP >81 пг/мл), медіана виживаності за II стадії (один параметр) становила 112,8 міс., III стадії (два параметри) – 51,6 міс., IIIb (два параметри і BNP >700 пг/мл) – 12 міс. [36]. Відповідно до прогностичної оцінки стадій АТTRv-амілоїдозу і АТTRwt-амілоїдозу за J.D. Gillmore et al. (параметри оцінювання: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) <45 мл/хв/1,73 м² і NT-proBNP >3000 пг/мл), медіана виживаності дорівнювала: I стадія (один параметр) – 69,2 міс., II стадія (один параметр) – 46,7 міс., III стадія (два параметри) – 24,1 міс. [26].

J. Rubin et al. теж вивчали виживаність пацієнтів із АС залежно від стадії. Середня виживаність за AL-АС із тяжкою СН становила 4-6 міс., а за АТTRwt-АС – 2-6 років без лікування. У разі АТTRv-АС медіана виживаності залежала від мутації та стадії й сягала 3-12 років [59]. В.W. Sperry et al. зауважують, що пацієнти з AL-амілоїдозом з ураженням серця мають поганий прогноз; середня виживаність без лікування становила <6 міс. [67]. У положенні Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда ЄТК (2021) щодо діагностики і лікування амілоїдозу серця зазначено, що медіана виживаності після встановлення діагнозу за AL-амілоїдозу становила 24 міс. (6 міс. за наявності СН при діагностиці та без лікування), АТTRwt-амілоїдозу – 57 міс., АТTRv-амілоїдозу – 31 міс. (Val1422Ile), 69 міс. (не-Val1422Ile) [25]. А. Castano et al. підтвердили, що пацієнти з АТTR-амілоїдозом (особливо з АТTRwt-амілоїдозом) мали вищу медіану виживаності – 24-66 міс. порівняно з AL-амілоїдозом, але, попри ці дані, прогноз лишається несприятливим [16]. Крім того, підвищення рівнів NT-proBNP і тропоніну T, а також збільшення позаклітинного об'єму за даними МРТ є сильними предикторами гіршої виживаності за AL-амілоїдозу [4].

Так, за консенсусом експертів ACC (2002) щодо комплексної мультидисциплінарної допомоги пацієнтам з АС кардіологія мають:

- 1) знати клінічні ознаки, які свідчать про діагноз АС;
- 2) визначити діагностичний алгоритм АС, зокрема скринінг моноклонального білка, сцинтиграфію кісток і/або генетичне тестування та/або біопсію;
- 3) уникати діагностичних помилок під час скринінгу моноклонального білка, сцинтиграфії кісток та біопсії;
- 4) призначити план лікування з особливою увагою до традиційних препаратів для лікування СН та порушення ритму серця;
- 5) розпізнавати позасерцеві ознаки та потребу у своєчасному зверненні до фахівців;
- 6) розуміти невирішені питання та майбутні напрями досліджень у цій галузі [76].

Висновки

Отже, діагностика та лікування АС кардинально змінилися за останній час. АС, який раніше вважався рідкісною патологією, нині діагностують частіше внаслідок зростання захворюваності, застосування чітких діагностичних протоколів і досягнень у неінвазивній діагностиці, а також підвищення обізнаності лікарів.

Ця тема особливо актуальна для кардіологів, які щоденно використовують методи

неінвазивної візуалізації серця і мають пам'ятати про це захворювання за щоденної практики. Зважаючи на системний характер амілоїдозу, необхідна взаємодія між експертами різних спеціальностей, зокрема кардіологів, нефрологів, гематологів, неврологів, радіологів, терапевтів та ін.

Двобічний карпальний тунельний синдром, стеноз поперекового відділу хребта або розрив сухожилля біцепса, які можуть спостерігатися за багато років до ураження серця, вважаються ранніми клінічними симптомами («червоними прапорцями») захворювання. Ураження серця за AL-амілоїдозу або АТTR-амілоїдозу є значущим предиктором несприятливих наслідків. Рання діагностика АС і вчасне скерування до експертного центру є важливими за цієї патології, оскільки своєчасне ефективне лікування покращує виживаність, зменшує симптоми захворювання, чинить значний позитивний вплив на стан пацієнта, фізичну його функцію та якість життя.

Література

1. Aimo A., Merlo M., Porcari A., et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail.* 2022 Dec; Vol. 24, № 12. P. 2342-2351. DOI: 10.1002/ehf.2532.
2. Asif T., Araujo T., Singh V., Malhotra S. High prevalence of heart failure with reduced ejection fraction in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *J. Nucl. Cardiol.* 2020. Vol. 27. P. 1044-1046.
3. Bajwa F., O'Connor R., Ananthasubramanian K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2022 Sep. Vol. 27, № 5. P. 1471-1484.
4. Banypersad S.M., Fontana M., Maestrini V. et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J.* 2015. Vol. 36. P. 244-251.
5. Barge-Caballero G., Barge-Caballero E., López-Pérez M. et al. Cardiac amyloidosis: Description of a series of 143 cases. *Med. Clin.* 2022. Vol. 159. P. 207-213.
6. Baroni M., Nava S., Quattrocchi G. et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in suspected cardiac amyloidosis: Late gadolinium enhancement pattern as mortality predictor. *Neth Heart J.* 2018. Vol. 26, № 1. P. 34-40. DOI:10.1007/s12471-017-1046-4/
7. Barros-Gomes S., Williams B., Nholo L.F. et al. Prognosis of light chain amyloidosis with preserved LVEF: Added value of 2D speckle-tracking echocardiography to the current prognostic staging system. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017. Vol. 10, № 4. P. 398-407. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.04.008.
8. Benbrahim M., Norman K., Sancharawala V. et al. A review of novel agents and clinical considerations in patients with ATTR cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021. Vol. 77, № 5. P. 544-548. DOI:10.1097/FJC.0000000000001004.
9. Beneyto M., Cariou E., Brunel J. et al. Tip of the iceberg: A tertiary care centre retrospective study of left ventricular hypertrophy aetiologies. *Open Heart.* 2021. Vol. 8, № 1: e001462. DOI:10.1136/openhrt-2020-001462.
10. Bennani Smires Y., Victor G., Ribes D. et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016 Sep. Vol. 32, № 9. P. 1403-1413. DOI: 10.1007/s10554-016-0915-z.
11. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2020. Vol. 27. P. 217-222.
12. Bhutani D., Leng S., Lentzsch S. Fibril-directed Therapies in Systemic Light Chain AL Amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Sep. Vol. 19, № 9. P. 555-559. DOI: 10.1016/j.clml.2019.03.029.
13. Brenner D.A., Jain M., Pimentel D.R. et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res.* 2004. Vol. 94. P. 1008-1010.
14. Bruno M., Casta A., Burton A., Grodin J.L. Transthyretin amyloid cardiomyopathy in women: Frequency, characteristics, and diagnostic challenges. *Heart Fail. Rev.* 2021. Vol. 26. P. 35-45.
15. Caponetti A.G., Accietto A., Satrio G. et al. Screening approaches to cardiac amyloidosis in different clinical settings: Current practice and future perspectives. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 9. Vol. 10:1146725. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1146725.
16. Castano A., Drachman B.M., Judge D., Maurer M.S. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev.* 2015. Vol. 20. P. 163-178.
17. Castaño A., Narotsky D.L., Hamid N. et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017. Vol. 38. P. 2879-2887.

Повний список літератури, який уміщує 76 джерел, знаходиться в редакції.



Таблиця 3. ЕхоКГ- і МРТ-критерії для неінвазивної та інвазивної (амілоїдоз, що підтверджений даними екстракардіальної біопсії) діагностики АС

ЕхоКГ

Незрозуміле потовщення ЛШ (≥12 мм) + 1 або 2:

1. Характерні результати ЕхоКГ (мають бути наявні >2 з а, б і с):
 - а. Діастолічна дисфункція 2 стадії або вище
 - б. Знижена за даними тканинного доплера швидкість хвилі s', e' і a' (<5 см/с)
 - в. Зменшення глобальної поздовжньої деформації ЛШ (абсолютне значення < -15%).
2. Багатопараметрична ЕхоКГ-оцінка >8 балів:
 - а. Відносна товщина стінки ЛШ (МШП+задня стінка)/КДД ЛШ >0,6-3 бали
 - б. Швидкість хвилі E/e' >11 - 1 бал
 - с. TAPSE <19 мм - 2 бали
 - д. Абсолютне значення глобальної поздовжньої деформації ЛШ < -13% - 1 бал
 - е. Співвідношення систолічної поздовжньої деформації верхівки до основи >2,9 - 3 бали

МРТ

Характерні ознаки МРТ (а і б мають бути наявні):

Дифузне субендокардіальне або трансмуральне пізнє посилення сигналу гадолінію (LGE)

б. Аномальна кінетика гадолінію

в. Позаклітинний об'єм (ECV) >0,40% (сильно підтримує, але діагностично не суттєво)

Примітки: МШП – міжшлуночкова перегородка; КДД ЛШ – кінцево-діастолічний діаметр лівого шлуночка; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикутального кільця. Адаповано за P. Garcia-Pavia et al., 2021.