



УДК 616.12-003.821-07

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3-92-104

ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ (АТТР) АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В НАШИ ДНИ. РАСПРОСТРАНЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ОТКРЫТЫМИ ПРОБЛЕМАМИ

Д.П. Голубовская, Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Представлен обзор актуальных литературных данных, которые посвящены последним изменениям в эпидемиологии и особенностям транстиретинового амилоидоза. В обзоре освещены факторы, повышающие вероятность наличия у пациента данного заболевания, акцентировано внимание на группе больных высокого риска, а также представлены проблемы неинвазивного диагностического ведения лиц с амилоидозом сердца в клинической практике.

Резюме

Транстиретиновая (АТТР) амилоидная кардиомиопатия – тяжелое инфильтративное заболевание сердца с формированием сердечной недостаточности (СН), как правило, с сохранной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, с рестриктивным и ложногипертрофическим фенотипом, негативно влияющее на прогноз и качество жизни пациентов. В отсутствие своевременной специфической терапии медиана выживаемости приближена к 2–3,5 годам для разных форм АТТР-амилоидоза. Достижения в области неинвазивной визуализации сердца, доступность генетического тестирования, выделение групп пациентов высокого риска амилоидной кардиомиопатии, появление новых методов специфического лечения хоть и привели к увеличению выявляемости заболевания, однако уже на ее поздних стадиях (когда представлены развернутая картина СН и выраженное утолщение стенок сердца), что отрицательно сказывается на прогнозе больных. Междисциплинарный подход, осторожность и своевременная диагностика имеют решающее значение как для АТТР-амилоидоза, так и для проблемы СН в целом.

Ключевые слова

Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия • Амилоидоз • Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса • Сцинтиграфия

Поступила в редакцию: 08.05.2024; поступила после доработки: 10.06.2024; принята к печати: 21.07.2024

TRANSTIRETINIC (ATTR) AMYLOID CARDIOMYOPATHY NOWADAYS. A COMMON DISEASE WITH OPEN PROBLEMS

D.P. Golubovskaya, T.B. Pecherina, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article presents a review of literature data devoted to the latest changes in the epidemiology and features of transthyretin (ATTR) amyloidosis. The review highlights factors that increase the likelihood of a patient having this disease, emphasizing the group of high-risk patients, and discusses issues of non-invasive diagnostic management of a patient with cardiac amyloidosis in clinical practice.

Abstract

Transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy is a severe infiltrative heart disease that followed by heart failure (HF) with a preserved and moderately reduced left ventricular ejection fraction and a restrictive phenotype. It negatively affects the prognosis and quality of life of patients. In the absence of timely treatment,

Для корреспонденции: Дарья Петровна Голубовская, dasha250695k@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Darya P. Golubovskaya, dasha250695k@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

the median survival is 2–3.5 years for different forms of ATTR amyloidosis. Advances in noninvasive cardiac imaging, availability of genetic testing, identification of «high risk» groups of patients with amyloid cardiomyopathy, and the emergence of new methods of treatment have increased the detection rate of the disease, but only at its later stages (when a patient suffers from heart failure and pronounced hypertrophic cardiomyopathy), which negatively affects the prognosis of patients. Therefore, an interdisciplinary approach, vigilance, and timely diagnostics are crucial for both ATTR amyloidosis and the problem of heart failure in general.

Keywords

Transthyretin amyloid cardiomyopathy • Amyloidosis • Heart failure with preserved ejection fraction • Scintigraphy

Received: 08.05.2024; received in revised form: 10.06.2024; accepted: 21.07.2024

Список сокращений

КМП – кардиомиопатия	СН – сердечная недостаточность
ЛЖ – левый желудочек	СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
МРТ – магнитно-резонансная томография	ЭКГ – электрокардиография
ОРФП – остеотропные радиофармацевтические препараты	ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Амилоидоз относится к группе инфильтративных заболеваний, при которых происходит внеклеточное отложение патологического нерастворимого гликопротеида (амилоида) в различных органах и тканях [1]. На сегодняшний день известно 36 таких белков-предшественников, которые имеют разную тропность к органам [2]. От того, в каких органах откладывается амилоид, будет зависеть выраженность и разнообразие клинической картины заболевания [3]. Несмотря на гетерогенность патологии, наличие и тяжесть поражения сердца является ведущим предиктором смертности у пациентов с амилоидозом [4]. Установлено, что около 95% всех случаев амилоидной кардиомиопатии (КМП) приходится на два типа: AL-амилоидоз (амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов) и ATTR-амилоидоз (транстиретиновый амилоидоз) [5]. В отсутствие специфической терапии медиана выживаемости приближена к 2–3,5 годам для разных форм ATTR-амилоидоза и составляет менее года для AL-амилоидоза [3, 6].

Данная обзорная статья посвящена ATTR-КМП, которая до недавнего времени имела небольшую распространенность, однако за последние несколько лет стала привлекать значительное внимание по следующим причинам:

- появление новых методов специфического лечения, часть из которых уже доказали эффективность в снижении смертности и улучшении прогноза [7]. В Российской Федерации с 2017 г. используется препарат тафамидис (селективный стабилизатор транстиретина);
- достижения в области визуализации сердца,

которые позволили обойти стороной менее безопасную и технически сложную инвазивную диагностическую процедуру – эндомикардиальную биопсию. К основным достижениям относятся эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием технологии Speckle Tracking [8], магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с контрастным усилением гадолинием, сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиофармацевтическими препаратами (ОРФП) (в РФ это пирофосфат технеция, или $^{99m}\text{Tc-PYP}$) [6]. Ввиду высокой чувствительности и специфичности данные методы заняли приоритетные позиции в диагностическом алгоритме. В итоге это сокращает время, затраченное на постановку диагноза;

- доступность генетического тестирования – в результате ATTRm (мутантная, или наследственно обусловленная форма транстиретинового амилоидоза) приобрела еще большее значение с увеличением распространенности определенных мутаций;

- проведение скрининга на наличие моноклональных белков в сыворотки крови и мочи (электрофорез с иммунофиксацией) с целью исключения AL-амилоидоза [6]. Одновременное проведение диагностических тестов в пользу ATTR- и AL-КМП позволяет быстрее определить диагноз и назначить специфическое лечение;

- определена высокая частота встречаемости ATTR-КМП у пациентов со стенозами аортального клапана, с фенотипом гипертрофической КМП, сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Многие авторы выделяют таких пациентов в группы высокого риска амило-

идной КМП, что предполагает проведение скрининга на амилоидоз у этих пациентов.

Активный рост интереса врачей разных специальностей к АТТР-амилоидозу ввиду последних изменений в диагностике и лечении хоть и привел к увеличению выявляемости заболевания, однако уже на ее поздних стадиях, что отрицательно сказывается на прогнозе больных [7]. Поэтому ранняя диагностика заболевания имеет решающее значение. Усовершенствованный опыт ведения пациентов с сердечным амилоидозом может послужить моделью для изучения СНсФВ в целом.

Эпидемиология амилоидоза

Исторически амилоидоз относился к орфанным заболеваниям, поражающим 0,5 на 100 тыс. человек. Однако успехи в области неинвазивной диагностики (безбиопсийный подход) и разработка специфических методов лечения способствовали активному проведению скрининга населения, направленного на раннюю диагностику заболевания. В результате АТТР-амилоидоз стали выявлять значительно чаще [9, 10].

По последним данным программы медицинского страхования Medicare, в США в период с 2000 по 2012 г. уровень заболеваемости амилоидозом сердца (АТТР- и АL-амилоидоз) составил 17 на 100 тыс. человек [11]. В Великобритании распространенность системного амилоидоза к 2008 г. составила 0,8 на 100 тыс. человек [12] с постоянным увеличением числа новых случаев [13]. Так, по результатам базы данных Национального центра амилоидоза (Лондон), с 1987 по 2009 г. частота случаев постановки диагноза увеличилась на 3%, с 2016 по 2020 г. – на 25% [13]. В Швеции с 2006 по 2018 г. наблюдается неуклонный рост заболеваемости АТТР-амилоидоза – с 1,5 до 5 на 100 тыс. человек [14]. В Дании, по данным национального регистра, за 20 лет (1998–2017 гг.) показатель заболеваемости амилоидозом сердца изменился с 0,88 до 3,56 на 100 тыс. человек [15]. Похожее изменения зарегистрированы среди населения Италии [16]. В РФ в настоящее время отсутствуют официальные статистические данные о распространенности амилоидоза, однако по результатам регистровых исследований, выполненных специалистами ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», в 2019 г. частота диагностически подтвержденных случаев амилоидоза составила 53 на 100 тыс. человек [17]. Таким образом, прослеживается тенденция увеличения распространенности АТТР-амилоидоза, при этом неясно, какие именно пациенты (с генетическими и фенотипическими особенностями, с наличием факторов, повышающих вероятность АТТР-амилоидоза) составляют данную статистику. Результаты крупнейшего в мире многоцентрового исследования ТНАОС

(Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), в которое были включены пациенты с АТТР-амилоидозом (дикий и наследственный типы) из 17 стран, улучшили понимание течения заболевания путем его изучения авторами на большой гетерогенной популяции пациентов [18]. В результате были продемонстрированы демографические, клинические и генетические особенности пациентов с АТТР-амилоидозом, что в дальнейшем позволило повысить настороженность в отношении данного заболевания и тем самым улучшить раннюю диагностику [18].

Основные типы амилоидоза сердца

Амилоидоз сердца, или амилоидная КМП, может носить локальный характер, например при ААНF-амилоидозе (предсердный амилоидоз), а также быть частью системного (генерализованного) процесса при таких амилоидозах, как АТТР-амилоидоз, который бывает наследственного (АТТРm) и дикого (АТТРwt) типов, АL-амилоидоз, АА-амилоидоз (реактивный), А-b2M-амилоидоз (диализный) и ААpoAI-амилоидоз (обусловленный мутацией в генах белка аполипротеина А I) [3] (таблица).

АТТРwt характеризуется возрастными изменениями транстиретина (сывороточный белок-переносчик тироксина и ретинола, который синтезируется в печени), в то время как АТТРm вызван мутациями в гене самого белка (известно более 140 мутаций) [6]. В результате в обоих случаях происходит дестабилизация белка и образование мономеров, которые обладают амилоидогенностью.

В отличие от АТТР-амилоидоза при АL-амилоидозе источником амилоида является патологический клон плазматических клеток костного мозга, продуцирующий моноклональные легкие цепи гамма-иммуноглобулинов [6]. Этот патологический процесс встречается при миеломной болезни и характеризуется более молниеносным течением [3, 6]. Особенностью АL- и АТТР-КМП является тяжелая, агрессивно протекающая СН, как правило с сохранной фракцией выброса, по рестриктивному типу, рефрактерная к стандартной терапии [19], с нарушениями ритма и проводимости сердца. СН, ассоциированная с АТТР-КМП, связана с более высокой смертностью и плохим прогнозом по сравнению с другими ее частыми причинами: дилатационной, гипертрофической и ишемической КМП, пороками сердца, гипертонической болезнью [20].

АА-амилоидоз (вторичный/реактивный амилоидоз) развивается в результате длительно текущих воспалительных процессов в организме (аутоиммунные процессы по типу ревматоидного артрита, синдром Рейтера, псориаз, болезнь Крона, злокачественные опухоли, хронические инфекционные заболевания – остеомиелит, сифилис, туберкулез и др.). Источником сывороточного амилоида А яв-

Классификация основных типов амилоидоза сердца (адаптировано по Резник Е.В. и соавт., 2020 г. [3]; Терещенко С.Н. и соавт., 2022 г. [6])
 Classification of the main types of cardiac amyloidosis (adapted from Reznik E.V. et al., 2020 [3]; Tereshchenko S.N. et al., 2022 [6])

Тип амилоидоза / Type of amyloidosis		Локальный амилоидоз / Localized amyloidosis		Трансгипертиновый амилоидоз / Transthyretin amyloidosis		Системный амилоидоз / Systemic amyloidosis	
		АА / AA		АТТН / ATTR		Другие типы системного амилоидоза / Other types of systemic amyloidosis	
		Предекардиальный натрийуретический пептид / Atrial natriuretic factor		Мутантный трансгипретин / Mutant transthyretin		Амилоид А – предшественник острофазного белка SAA / Amyloid A is a precursor of the acute phase protein SAA	
		Неизвестно / Unknown		Семейные мутации в гене трансгипретина / Hereditary mutations in the transthyretin gene		Системное аутоиммунное/инфекционное хроническое воспаление, ЗНО / Systemic autoimmune/infectious chronic inflammation, malignant neoplasm	
		Предекардиальный / Atria		ПНС/ВНС, сердце / PNS/ANS, heart		Почки, сердце / Kidneys, heart	
Пол, возраст / Gender, age		У женщин чаще, чем у мужчин. Возраст > 80 лет / Women are more likely to have it than men. Age: > 80 years old		У мужчин чаще, чем у женщин. Возраст > 40 лет / Men are more likely to have it than women. Age: > 40 years old		Оба пола. Любой возраст / Both genders have it equally. Any age	
Специфические признаки / Specific signs		Фибрилляция предсердий, ревматические пороки сердца / Atrial fibrillation, rheumatic heart defects		Карпальный туннельный синдром, сенсорная полинейропатия («от дистального к проксимальному») / Carpal tunnel syndrome, sensorimotor neuropathy (“distal-to-proximal”)		Нефротический синдром и/или почечная недостаточность / Nephrotic syndrome and/or kidney failure	
Медиана выживаемости / Median survival		Неизвестно / Unknown		2 года (в зависимости от мутации) / 2 years (depending on the mutation)		11 лет / years	
Терапия / Treatment		Изучается влияние РЧА и операции по типу «лабиринт» на течение заболевания / The influence of RFA and maze procedure on the course of the disease is being studied		Трансплантация печени ± сердца / Liver and heart transplantation; стабилизаторы трансгипретина: тафамидис (зарегистрирован в РФ), дифлунизал / transgипретин stabilizers: tafamidis (registered in the RF), diflunisal; выключатели гена АТТН: инотерсен, ратисран / inotersen, patisiran; расщепление амилоидных фибрилл: моноклональные АТ, доксизиклин / TUDCA / Amyloid cleavage: monoclonal AT, doxycycline / TUDCA		Высокоточные диализаторы / High-flux dialyzers; селективные адсорбенты для b2-микроглобулина / selective adsorbents for b2-microglobulin; ранняя пересадка почки / early kidney transplantation	
Поражение / Affected organs/ areas	Сердце, печень, почки, ПНС, кожа, гортань. / Heart, liver, kidneys, PNS, skin, larynx	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Почки, сердце / Kidneys, heart	Почки, сердце / Kidneys, heart	Почки, сердце / Kidneys, heart	Сердце, печень, почки, ПНС, кожа, гортань. / Heart, liver, kidneys, PNS, skin, larynx
Этиология / Etiology	Неизвестно / Unknown	Семейные мутации в гене трансгипретина / Hereditary mutations in the transthyretin gene	Семейные мутации в гене трансгипретина / Hereditary mutations in the transthyretin gene	Семейные мутации в гене трансгипретина / Hereditary mutations in the transthyretin gene	Семейные мутации в гене трансгипретина / Hereditary mutations in the transthyretin gene	Семейные мутации в гене АРОА1 / Hereditary mutations in the APOA1 gene	Семейные мутации в гене АРОА1 / Hereditary mutations in the APOA1 gene
Пол, возраст / Gender, age	У женщин чаще, чем у мужчин. Возраст > 80 лет / Women are more likely to have it than men. Age: > 80 years old	У мужчин чаще, чем у женщин. Возраст > 40 лет / Men are more likely to have it than women. Age: > 40 years old	У мужчин чаще, чем у женщин. Возраст > 70 лет / Men are more likely to have it than women. Age: > 70 years old	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Оба пола. Старше 50 лет / Both genders have it equally. Over 50 years old	Оба пола. Любой возраст / Both genders have it equally. Any age
Специфические признаки / Specific signs	Фибрилляция предсердий, ревматические пороки сердца / Atrial fibrillation, rheumatic heart defects	Карпальный туннельный синдром, сенсорная полинейропатия («от дистального к проксимальному») / Carpal tunnel syndrome, sensorimotor neuropathy (“distal-to-proximal”)	Карпальный туннельный синдром, разрыв сухожилия бицепса, стеноз спинномозгового канала / Carpal tunnel syndrome, biceps tendon rupture, spinal stenosis	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Нефротический синдром и/или почечная недостаточность / Nephrotic syndrome and/or kidney failure	Дисфония, полинейропатия, поражение правых отделов сердца / Dysphonia, neuropathy, injury of the right parts of the heart
Медиана выживаемости / Median survival	Неизвестно / Unknown	2 года (в зависимости от мутации) / 2 years (depending on the mutation)	4-6 лет / years	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	1-3 года / years	>10 лет / years
Терапия / Treatment	Изучается влияние РЧА и операции по типу «лабиринт» на течение заболевания / The influence of RFA and maze procedure on the course of the disease is being studied	Трансплантация печени ± сердца / Liver and heart transplantation; стабилизаторы трансгипретина: тафамидис (зарегистрирован в РФ), дифлунизал / transgипретин stabilizers: tafamidis (registered in the RF), diflunisal; выключатели гена АТТН: инотерсен, ратисран / inotersen, patisiran; расщепление амилоидных фибрилл: моноклональные АТ, доксизиклин / TUDCA / Amyloid cleavage: monoclonal AT, doxycycline / TUDCA	Терапия такая же, как при АТТН / The therapy is the same as with ATTRm	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	Сердце, мягкие ткани / Heart, soft tissues	11 лет / years	>10 лет / years

Примечание: АТ – антитела; ВНС – вегетативная нервная система; ГКС – глюкокортикостероиды; ЗНО – злокачественное новообразование; ИЛ – интерлейкин; ПНС – периферическая нервная система; РЧА – радиочастотная катетерная абляция; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; TUDCA – тауредоксихолевая кислота.
 Note: AT – antibodies; ANS – autonomic nervous system; GCs – glucocorticosteroids; IL – interleukin; PNS – peripheral nervous system; RF – Russian Federation; TNF-α – tumor necrosis factor-α; TUDCA – taurosoxocholic acid.

ляется острофазовый белок воспаления (serum amyloid A, SAA), вырабатываемый печенью. При данном типе амилоидоза мишенью являются почки, сердце поражается в 3% случаев [3]. Остальные типы амилоидоза с поражением сердца представлены в *таблице*.

АТТR-амилоидоз дикого типа (АТТRwt)

Ранее установлено, что АТТRwt наблюдается преимущественно у мужчин в возрасте старше 65–70 лет и, как правило, представлен СНсФВ [21]. Доказана прямая связь между возрастом пациента и вероятностью возникновения АТТRwt [22]. Учитывая рост численности пожилого населения в мире, в течение следующих трех десятилетий АТТRwt амилоидоз может стать наиболее распространенным типом амилоидной КМП.

Большинство эпидемиологических данных были получены на основании результатов аутопсии. Так, по данным одного из исследований, каждый четвертый пациент старше 80 лет имел отложение амилоидогенного транстиретина в сердце [23]. В более раннем исследовании продемонстрированы не только схожие результаты, но и клиничко-гистологическую взаимосвязь, которая проявлялась в следующем: у пациентов с сердечным амилоидозом чаще встречалась СНсФВ, фибрилляция предсердий, был более тяжелый функциональный класс СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [24]. Примечательно, что более 30% пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом амилоидоза при ретроспективной оценке имели, по данным ЭхоКГ, признаки амилоидной КМП, однако диагноз был поставлен несвоевременно (посмертно) [24]. На основании накопленных результатов многих научных работ эти и многие другие кардиальные признаки (низкий вольтаж зубцов по электрокардиографии (ЭКГ), гипотензия при наличии артериальной гипертензии в анамнезе, толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) более 12 мм, нарушение проводимости и др.) позволяют лечащему врачу заподозрить наличие амилоидоза сердца на ранних стадиях [6]. Клинические рекомендации и международные консенсусы выделяют их в красные флаги АТТR-КМП [6, 25]. Несмотря на разносторонность и неспецифичность симптоматики (дерматит, полиневропатия, вегетативная дисфункция, зрительные нарушения и др.), патология имеет типичные особенности: очередность вовлечения систем организма в патологический процесс (чаще всего вовлекается в процесс опорно-двигательный аппарат, а именно поперечная связка запястья ввиду высокой тропности амилоидогенного транстиретина к ней), однотипность ранних симптомов (туннельный карпальный синдром, разрыв сухожилия бицепса, сенсомоторная

полинейропатия по типу «от дистального к проксимальному» и др.) [3, 6].

АТТR-амилоидоз наследственного типа (АТТRm)

Определено, что ген транстиретина расположен на 18q хромосоме. На сегодняшний день обнаружено более 140 различных мутаций в гене, большинство из которых амилоидогенные. В отличие от АТТR-амилоидоза дикого типа, который чаще характеризуется кардиологическим фенотипом, наследственный АТТR-амилоидоз имеет следующие основные клинические формы: преимущественно кардиологическая (чаще всего мутация Val122Ile), преимущественно неврологическая (чаще всего мутация Val30Met) или смешанная (чаще всего мутация Thr60Ala) [6]. Однако не только фенотип, но и прогноз АТТRm-амилоидоза зависит от типа мутации [26]. Следует отметить, что носительство мутантного гена не всегда приводит к развитию заболевания, поскольку инициаторами могут быть негенетические факторы: пол, возраст, этническая и географическая принадлежность [27], а также влияние иммунного ответа (система комплемента), что в настоящее время активно изучается на животных моделях [28].

Наследственные формы АТТR-амилоидоза в настоящее время зарегистрированы в 36 странах мира. В эндемичных районах распространенность болезни оценивается как 1 к 1 000 человек [29]. Данные о распространенности определенных мутаций в РФ в настоящее время отсутствуют.

Вариант мутации Val122Ile (преимущественно кардиологическая форма) ассоциирован с более поздним дебютом (средний возраст достигает 70 лет), мужским полом, тяжелой СН с функциональным классом по NYHA III и IV, высоким показателем N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), самым высоким уровнем смертности и короткой медианой выживаемости после установленного диагноза среди всех вариантов АТТRm [30]. У 25–38% пациентов регистрируется фибрилляция предсердий ввиду анатомической особенности отложения амилоида в предсердиях [30]. Более редкие мутации, такие как Leu111Met и Ile8Leu, в основном встречающиеся в Италии и Дании, также приводят к тяжелой КМП, но уже в более молодом возрасте [31]. По данным регистра THAOS установлено, что почти у 60% пациентов с вариантом мутации Val122Ile наблюдалась сенсорная невропатия [18]. Мутация Val30Met, как правило, проявляется полиневропатией и уже в более позднем возрасте может манифестировать в КМП [18]. Таким образом, при подозрении на АТТRm-КМП рекомендовано всегда направлять пациента на консультацию к неврологу с акцентом на поиск данной патологии.

Неинвазивный диагностический поиск и подводные камни АТТР-КМП

До недавнего времени любое подозрение на амилоидоз сердца требовало подтверждения с помощью эндомиокардиальной либо экстракардиальной биопсии, что вызывало значительные задержки в диагностике ввиду сложности ее выполнения и малой доступности. Большим прорывом в понимании масштабности эпидемиологии АТТР-КМП послужил упрощенный диагностический алгоритм, предложенный J.D. Gillmore с соавт. в 2016 г., которым пользуются до сих пор [32]. Данный алгоритм позволяет в 100% случаев диагностировать АТТР-КМП с помощью сцинтиграфии миокарда с использованием ^{99m}Tc -PYP у пациентов, у которых лабораторно отсутствует моноклональная гаммапатия. Внедрение данного алгоритма позволило исключить рутинное проведение биопсии миокарда для диагностики амилоидоза. Однако, несмотря на высокую распространенность АТТР-КМП вследствие рутинного использования сцинтиграфии миокарда, заболевание все еще демонстрирует низкий процент прижизненно диагностированных случаев [33]. Одной из причин является то, что симптомы СН (одышка, усталость, слабость) при амилоидной КМП часто неспецифичны и ассоциируемы со старением, таким образом упускаются из виду. Во-вторых, старшая возрастная категория пациентов имеет высокий профиль коморбидности, что затрудняет дифференциальную диагностику неспецифичной симптоматики. В результате чего такие пациенты требуют комплексного и междисциплинарного подхода с целью активного выявления маркеров (клинических, инструментальных, лабораторных), повышающих диагностические шансы в пользу данного заболевания и оправдывающих проведение сцинтиграфии миокарда.

Из-за фенотипической разнородности пациентов с СНсФВ необходим скрининг различных состояний, ассоциированных с повышенным риском наличия АТТР-КМП. Так, в ряде исследований проанализирована распространенность АТТР-КМП у пациентов с СНсФВ с разнообразными критериями включения: результаты сцинтиграфии костей, пациенты с наличием показаний для имплантации кардиостимулятора по причине нарушения ритма сердца, проведенное хирургическое вмешательство по причине туннельного синдрома в анамнезе, фенотип гипертрофической КМП, стеноз аортального клапана и др. [34]. В результате установлено, что распространенность АТТР-КМП среди изученных состояний была выше, чем предполагали авторы. Таким образом, можно заключить, что по крайней мере у одного из десяти пациентов с СНсФВ, стенозом аортального клапана или гипертрофической КМП может быть пропущена АТТР-КМП. Возможно, что обязательный диагностический скрининг на

амилоидоз у данных групп пациентов повысит выявляемость заболевания. В других исследованиях изучалась распространенность амилоидной КМП у пациентов, которые перенесли хирургическую и эндоваскулярную замену аортального клапана, что предполагает изолированное отложение амилоида в клапан [35]. Распространенность достигала 16% случаев среди пациентов после транскатетерной замены аортального клапана и от 6 до 10% случаев после хирургического вмешательства [35], что повышает настороженность в пользу амилоидоза, а также оправдывает обязательное проведение сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -PYP у данной категории больных. Таким образом, результаты многочисленных скрининговых исследований привели к внедрению красных флагов в диагностические опции для пациентов с подозрением на АТТР-КМП [6].

Инструментальные и лабораторные критерии АТТР-КМП

Электрокардиография. ЭКГ-маркерами АТТР-КМП считаются следующие изменения: низковольтные комплексы QRS, псевдоинфарктный паттерн, блокада левой ножки пучка Гиса [8]. На самом деле эти признаки недостаточно чувствительны, чтобы идентифицировать диагноз. Так, первый ЭКГ-признак выявляется только у 25% больных с АТТР-КМП [36].

Тем не менее у пациентов с длительным течением болезни отмечается прогрессирующее снижение вольтажа, что связано с увеличением отложения амилоида в миокарде [36]. Таким образом, низкий вольтаж на ЭКГ – это поздний признак АТТР-КМП, который бесполезен для ранней диагностики. Псевдоинфарктный паттерн/блокада левой ножки пучка Гиса могут помочь заподозрить амилоидоз сердца, если у пациента отсутствуют другие причины их развития (наиболее частая – ишемическая болезнь сердца). С увеличением толщины межжелудочковой перегородки повышается вероятность наличия вышеописанных ЭКГ-признаков [37]. По данным многих научных работ, наблюдаются высокая вероятность формирования ритма фибрилляции предсердий с нормо- или брадисистолией для желудочков, нарушение проводимости по типу атриовентрикулярных блокад разных градаций, дисфункция синусового узла, что требует имплантации вспомогательных устройств [8]. Несмотря на наличие отличительных ЭКГ-особенностей в случаях АТТР-КМП, данный метод не помогает в ранней диагностике заболевания, так как изменения появляются при существенной инфильтрации миокарда амилоидом, что отрицательно влияет на прогноз. Однако следует помнить, что отсутствие этих ЭКГ-признаков не исключает диагноз амилоидоза сердца.

Эхокардиография. Доступный и простой метод

визуализации, который может вызвать подозрение на амилоидоз сердца, но не верифицировать его, – это трансторакальная ЭхоКГ. Существуют типичные признаки (красные флаги) инфильтративной КМП: в результате накопления амилоида в интерстициальном пространстве происходит концентрическое утолщение стенок левого и/или правого желудочков более 1,2 см (псевдогипертрофия), при этом у пациента, как правило, отсутствуют основные причины, которые могут приводить к истинной гипертрофии кардиомиоцитов и визуальной картине гипертрофии на ЭхоКГ (тяжелый аортальный стеноз, длительная артериальная гипертензия, гипертрофическая КМП) [3, 6, 8]. Но, с другой стороны, амилоидная КМП может протекать под маской данных заболеваний. При ультразвуковой визуализации сердечной мышцы (чаще межжелудочковой перегородки) определяется зернистость/глубки амилоида/свечение, однако это более субъективный признак, который зависит от множества факторов: возможности аппаратуры, качества изображения, освещения, ориентации не на расчетные показатели, а на зрительное восприятие изображения, опыта врача [8].

Помимо перечисленных признаков к основным также следует отнести нормальные или уменьшенные объемные показатели желудочков ввиду плохой податливости (релаксации) миокарда, что приводит к повышению давления наполнения желудочков, снижению тканевой доплеровской скорости митрального и трикуспидального колец, формированию диастолической дисфункции II типа [8]. В результате происходит прогрессирующее увеличение размеров и жесткости предсердий, что приводит к электромеханической диссоциации и ухудшению прогноза [38]. Несмотря на сохранную ФВ, сердечный выброс снижается до критических значений и становится зависимым от частоты сердечных сокращений [6, 8], что следует помнить на начальном этапе диагностики – сборе анамнеза заболевания. Дополнительные параметры при амилоидозе, которые редко используют в реальной клинической практике, могут служить самыми ранними ЭхоКГ-признаками и предшествовать клинике СН: снижение фракционного укорочения < 30% и глобальной базальной продольной деформации (стрейн) с апикальным сохранением (типичный вид «вишенка на торте» или «бычий глаз») [6, 8]. Оценка данных параметров наиболее полезна у пациентов с необъяснимой причиной гипертрофии ЛЖ, а также для более точной оценки динамики прогрессирования, влияния на прогноз [39] или эффективности лечения амилоидной КМП.

Проблема использования данных методов заключается в их технической сложности. Вероятно, включение их в стандартные протоколы ЭхоКГ для рутинного использования в клинике, а не только в

научных целях позволит повысить осведомленность врачей о данном заболевании и улучшить раннюю выявляемость. Чувствительность данного метода диагностики повышается при наличии сразу нескольких инструментальных и/или клинических красных флагов у пациента [40]. Так, сочетание параметров утолщения ЛЖ по ЭхоКГ и низкого вольтажа зубцов ЭКГ повышает чувствительность почти до 80% [41]. В одном итальянском исследовании в когорте пациентов старше 55 лет ($n = 217$) с типичными ЭхоКГ-признаками амилоидной КМП (> 1 критерия ЭхоКГ при наличии гипертрофированного, недилатированного ЛЖ и сохранной ФВ) распространенность сердечного амилоидоза составила 29%, что демонстрирует хорошую диагностическую точность данного метода исследования [42]. Однако не всегда отсутствие ЭхоКГ-признаков амилоидной КМП и признаков СН исключает данный диагноз. В одной из работ отмечено, что в когорте пациентов с СНсФВ без гипертрофии ЛЖ частота встречаемости АТТР-амилоидоза составила 5% [43], что подтверждает значимость ранней диагностики до манифестации гипертрофии миокарда. В другом исследовании описаны течение заболевания и прогноз у пациентов без симптомов СН. Почти у 30% пациентов с АТТР-КМП ($n = 118$), не имевших симптомы СН на момент включения в исследование, развилась клиника СН, почти столько же умерли через 3,7 года (средний период наблюдения) [44]. Поэтому не менее важной задачей является постановка диагноза до появления развернутой картины СН. Таким образом, ЭхоКГ является высокоспецифичным методом ранней диагностики АТТР-КМП, однако его чувствительность далека от 100% значения и зависит от нескольких факторов: опыта врача-диагноста, качества аппаратуры, наличия сочетания нескольких (более одного критерия при гипертрофии ЛЖ) визуализирующих критериев, выраженности инфильтративного процесса.

Магнитно-резонансная томография. Большое значение в неинвазивной диагностике занимает МРТ с гадолинием (внеклеточное контрастное вещество), которое проявляется усилением сигнала с субэндокардиальным и трансмуральным контрастированием [3]. Данная специфическая картина позволяет дифференцировать амилоидоз сердца от других КМП, диагностировать заболевание на самых ранних стадиях, когда у пациентов еще отсутствуют признаки гипертрофии ЛЖ и выраженные нарушения рестрикции, а также рассчитать объем накопления амилоида (тяжесть заболевания) [3]. Чувствительность и специфичность данного метода диагностики достигает 88 и 92% соответственно [45]. Однако его использование ограничено у пациентов с почечной недостаточностью.

Сцинтиграфическое исследование. Сцинтиграфия миокарда с ОРФП (в РФ это ^{99m}Tc-РУР) – самый точный метод неинвазивной диагностики АТТР-КМП, который позволяет установить диагноз без биопсии в самые ранние сроки, в отличие от ЭхоКГ и МРТ [6, 32]. По результатам крупных когортных исследований, чувствительность данного метода диагностики достигает 100% при наличии 2-й или 3-й степени поглощения костного индикатора по шкале Perugini и при отсутствии признаков AL-амилоидоза по всем трем лабораторным тестам (электрофорез моноклонального белка в сыворотке крови и моче с помощью иммунофиксации, анализ на свободные легкие цепи в сыворотке крови) [32]. Однако до сих пор остается неопределенность в отношении пациентов с 1-й степенью накопления ОРФП: является ли такой результат отрицательным или вариантом начальной стадии заболевания; оправдано ли инициирование терапии на данном этапе или необходим динамический контроль остеоцинтиграфии и в какие сроки (через 3/6/12 мес.); требуют ли такие пациенты более глубокого скрининга на АТТРm-амилоидоз ввиду изученной низкой чувствительности редких патогенных мутаций транстиретины (Ser97Tyr, Ph84Leu, Tyr114Cys и др.) к сцинтиграфии с костными индикаторами [46].

Несмотря на диагностическую ценность данного метода, прогностическая роль остается спорной. Доказано, что поражение сердца при амилоидозе напрямую является предиктором смертности [4], а также замечена потенциальная связь между бивентрикулярным поглощением ОРФП при проведении сцинтиграфии и смертностью от сердечных и от всех причин, госпитализаций по поводу СН [47]. В другом исследовании оценивалась выживаемость пациентов с АТТР-амилоидозом, стратифицированных в соответствии с оценкой по шкале Perugini (0–3 степень) по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc-РУР [48]. Так, степень поглощения ОРФП не имела прогностического значения [48]. Возможно, это могло быть связано с конкурирующим поглощением препарата другими органами и тканями. Для возможности проведения мониторинга активности заболевания, оценки степени его влияния на прогноз и эффекта от терапии при помощи сцинтиграфии с ОРФП

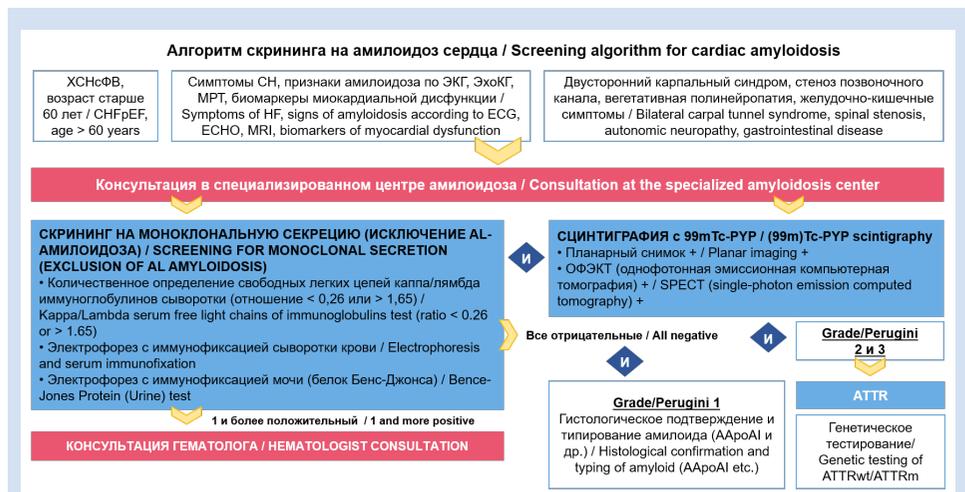
требуется дальнейшее глубокое изучение АТТР-КМП и проблемы амилоидоза в целом.

Лабораторные исследования. Для АТТР-КМП характерны непропорционально высокий уровень NT-proBNP и постоянно повышенный уровень концентрации тропонина при отсутствии коронарного поражения [6]. Оценка данных показателей не обладает высокой специфичностью, а только помогает подкрепить подозрения в пользу инфильтративного заболевания сердца. Важным этапом диагностики после подтверждения АТТР-амилоидоза более точными инструментальными методами (сцинтиграфия миокарда) является проведение генетического тестирования для дифференциальной диагностики мутантного и сенильного АТТР-амилоидоза. Представленные два типа АТТР-амилоидоза различаются скоростью прогрессирования и клиническим течением заболевания, что влияет на лечебную тактику [6]. При сомнительных результатах сцинтиграфии для исключения иного типа амилоидной КМП предлагается проведение гистологического исследования с последующей иммуногистохимией для типирования амилоида [6]. Стоит помнить о важности проведения лабораторного скрининга на AL-амилоидоз (электрофорез с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи для определения легких лямбда- и каппа-цепей иммуноглобулинов в сыворотке и белка Бенс-Джонса в моче) [3].

На рисунке представлен диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца.

Заключение

АТТР-КМП – тяжелое инфильтративное заболевание сердца с плохим прогнозом при несвое-



Диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца [47, 49]

Примечание: МРТ – магнитно-резонансная томография; СН – сердечная недостаточность; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ^{99m}Tc-РУР – пирофосфат технеция; АТТРm – мутантный тип транстиретинового амилоидоза; АТТРwt – дикый тип транстиретинового амилоидоза.

Diagnostic algorithm for patients with suspected cardiac amyloidosis [47, 49]

Note: MRI – magnetic resonance imaging; HF – heart failure; CHFpEF – chronic heart failure with preserved ejection fraction; ECG – electrocardiography; ECHO – echocardiography; ^{99m}Tc-PYP – technetium pyrophosphate; АТТРm – mutant type amyloidosis; АТТРwt – wild-type amyloidosis.

ременно начатом лечении или его отсутствии. Заболевание распространено среди пациентов с СН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, что делает проблему более масштабной и актуальной. Несмотря на неспецифичность лабораторных методов диагностики, достижения в области неинвазивной визуализации (ЭхоКГ, МРТ, сцинтиграфия ОРФП) способствовали росту новых диагностически подтвержденных случаев АТТР-КМП за последние несколько десятков лет. С появлением специфических методов лечения, которые продемонстрировали благоприятное влияние на прогноз и качество жизни таких пациентов, ранняя диагностика (до развернутой картины СН и выраженного утолщения стенок сердца) приобрела важное значение. Несмотря на наличие кардиальных и экстракардиальных красных флагов АТТР-амило-

идоза, данная проблема все еще остается актуальной. Поэтому настороженность и своевременная диагностика, междисциплинарный подход имеют решающее значение как для АТТР-амилоидоза, так и для проблемы СН в целом.

Конфликт интересов

Д.П. Голубовская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Б. Печерина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Голубовская Дарья Петровна, младший научный сотрудник лаборатории фиброгенеза миокарда федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3922-009X

Печерина Тамара Борзалиевна, доктор медицинских наук, доцент заведующая лабораторией фиброгенеза миокарда федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Information Form

Golubovskaya Darya P., Junior Researcher at the Laboratory of Myocardial Fibrogenesis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3922-009X

Pecherina Tamara B., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Myocardial Fibrogenesis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

Barbarash Olga L., Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, PhD, Head of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ГДП – вклад в концепцию исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПТБ – вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

GDP – contribution to the concept of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PTB – contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hassan W., Al-Sergani H., Mourad W., Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):178-84.
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Sipe J.D., Westermarck P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018 Dec;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10(6): 430-457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Sperry B.W., Vranian M.N., Hachamovitch R., Joshi H., Ikram A., Phelan D., Hanna M. Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002877. doi: 10.1161/JAHA.115.002877.
- Maleszewski J.J. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(6):343-50. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008.
- Терещенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Гудкова А.Я., Затейщиков Д.А., Костарева А.А., Насонова С.Н., Недогода С.В., Печерина Т.Б., Рыжкова Д.В., Сергиенко В.Б. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кар-

диомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584–595. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201465

7. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B., Elliott P.M., Merlini G., Waddington-Cruz M., Kristen A.V., Grogan M., Witteles R., Damy T., Drachman B.M., Shah S.J., Hanna M., Judge D.P., Barsdorf A.I., Huber P., Patterson T.A., Riley S., Schumacher J., Stewart M., Sultan M.B., Rapezzi C.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.

8. Джиоева О.Н. Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):96–102. doi: 10.26442/00403660.2023.01.202081

9. Lahuerta Pueyo C., Aibar Arregui M.Á., Gracia Gutierrez A., Bueno Juana E., Menao Guillén S. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783–791. doi: 10.1038/s41431-019-0337-1.

10. Narotsky D.L., Castano A., Weinsaft J.W., Bokhari S., Maurer M.S. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166. e1-1166.e10. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.008.

11. Gilstrap L.G., Dominici F., Wang Y., El-Sady M.S., Singh A., Di Carli M.F., Falk R.H., Dorbala S. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):e005407. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.

12. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B., Lachmann H.J., Venner C.P., Gibbs S.D., Dungu J., Banypersad S.M., Wechalekar A.D., Whelan C.J., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525–32. doi: 10.1111/bjh.12286.

13. Ravichandran S., Lachmann H.J., Wechalekar A.D. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1567–1568. doi: 10.1056/NEJMc1917321.

14. Mejia Baranda J., Ljungberg J., Wixner J., Anan I., Oskarsson V. Epidemiology of hereditary transthyretin amyloidosis in the northernmost region of Sweden: a retrospective cohort study. *Amyloid*. 2022;29(2):120–127. doi: 10.1080/13506129.2022.2026323.

15. Westin O., Butt J.H., Gustafsson F., Schou M., Salomo M., Køber L., Maurer M., Fosbøl E.L. Two Decades of Cardiac Amyloidosis: A Danish Nationwide Study. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):522–533. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.004.

16. Zampieri M., Nardi G., Del Monaco G., Allinovi M., Gabriele M., Zocchi C., Casagrande S., Fumagalli C., Di Mario C., Olivetto I., Perfetto F., Cappelli F. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *Int J Cardiol*. 2021;335:123–127. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.023.

17. Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т., Сиренова И.О., Саликов А.В., Никитин И.Г. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2496 doi: 10.15829/1728-8800-2021-2496.

18. Maurer M.S., Hanna M., Grogan M., Dispenzieri A., Witteles R., Drachman B., Judge D.P., Lenihan D.J., Gottlieb S.S., Shah S.J., Steidley D.E., Ventura H., Murali S., Silver M.A., Jacoby D., Fedson S., Hummel S.L., Kristen A.V., Damy T., Planté-Bordeneuve V., Coelho T., Mundayat R., Suhr O.B., Waddington Cruz M., Rapezzi C.; THAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161–72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.

19. Cheng R.K., Vasbinder A., Levy W.C., Goyal P., Griffin J.M., Leedy D.J., Maurer M.S. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(24):e022859. doi: 10.1161/JAHA.121.022859.

20. Kocher F., Kaser A., Escher F., Doerler J., Zaruba M.M., Messner M., Mussner-Seeber C., Mayr A., Ulmer H., Schneiderbauer-Porod S., Ebner C., Poelzl G. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor

prognosis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3919–3928. doi: 10.1002/ehf2.12986.

21. Connors L.H., Sam F., Skinner M., Salinaro F., Sun F., Ruberg F.L., Berk J.L., Seldin D.C. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852.

22. Cuscaden C., Ramsay S.C., Prasad S., Goodwin B., Smith J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2845–2856. doi: 10.1007/s12350-020-02152-x.

23. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sulkava R., Hardy J., Singleton A., Kiuru-Enari S., Paetau A., Tienari P.J., Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9. doi: 10.1080/07853890701842988.

24. Porcari A., Bussani R., Merlo M., Varrà G.G., Pagura L., Rozze D., Sinagra G. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly Patients Undergoing Post-mortem Examination. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:749523. doi: 10.3389/fcvm.2021.749523.

25. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.

26. Lane T., Fontana M., Martinez-Naharro A., Quarta C.C., Whelan C.J., Petrie A., Rowczenio D.M., Gilbertson J.A., Hutt D.F., Rezk T., Strehina S.G., Caringal-Galima J., Manwani R., Sharpley F.A., Wechalekar A.D., Lachmann H.J., Mahmood S., Sachchithanatham S., Drage E.P.S., Jenner H.D., McDonald R., Bertolli O., Calleja A., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.

27. Porcari A., Merlo M., Rapezzi C., Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med*. 2020;82:7–15. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.025.

28. Panayiotou E., Fella E., Papacharalambous R., Malas S., Saraiva M.J., Kyriakides T. C1q ablation exacerbates amyloid deposition: A study in a transgenic mouse model of ATTRV30M amyloid neuropathy. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175767. doi: 10.1371/journal.pone.0175767.

29. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А., Жиров В.Д., Адян Т. А., Гришина Д. А., Деев П. В. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):12–36. doi: 10.17650/2222 8721 2021 11 3 12 36.

30. Chandrashekar P., Alhuneafat L., Mannello M., Al-Rashdan L., Kim M.M., Dungu J., Alexander K., Masri A. Prevalence and Outcomes of p.Val142Ile TTR Amyloidosis Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(5):e003356. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003356.

31. Damy T., Kristen A.V., Suhr O.B., Maurer M.S., Planté-Bordeneuve V., Yu C.R., Ong M.L., Coelho T., Rapezzi C.; THAOS Investigators. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2019;43(5):391–400. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173.

32. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., Merlini G., Damy T., Dispenzieri A., Wechalekar A.D., Berk J.L., Quarta C.C., Grogan M., Lachmann H.J., Bokhari S., Castano A., Dorbala S., Johnson G.B., Glaudemans A.W., Rezk T., Fontana M., Palladini G., Milani P., Guidalotti P.L., Flatman K., Lane T., Vonberg F.W., Whelan C.J., Moon J.C., Ruberg F.L., Miller E.J., Hutt D.F., Hazenberg B.P., Rapezzi C., Hawkins P.N. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.

33. Narotsky D.L., Castano A., Weinsaft J.W., Bokhari S., Maurer M.S. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1166. e1-1166. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.008.
34. Aimo A., Merlo M., Porcari A., Georgiopoulos G., Pagura L., Vergaro G., Sinagra G., Emdin M., Rapezzi C. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2342-2351. doi: 10.1002/ehf.2532.
35. Rossi M., Varrà G.G., Porcari A., Saro R., Pagura L., Lalario A., Dore F., Bussani R., Sinagra G., Merlo M. Re-Definition of the Epidemiology of Cardiac Amyloidosis. *Biomedicines.* 2022;10(7):1566. doi: 10.3390/biomedicines10071566.
36. Dungu J., Sattianayagam P.T., Whelan C.J., Gibbs S.D., Pinney J.H., Banypersad S.M., Rowczenio D., Gilbertson J.A., Lachmann H.J., Wechalekar A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Anderson L.J. The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. *Am Heart J.* 2012;164(1):72-9. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.013.
37. Damy T., Maurer M.S., Rapezzi C., Planté-Bordeneuve V., Karayal O.N., Mundayat R., Suhr O.B., Kristen A.V. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart.* 2016;3(1):e000289. doi: 10.1136/openhrt-2015-000289.
38. Bandera F., Martone R., Chacko L., Ganesanathan S., Gilbertson J.A., Ponticos M., Lane T., Martinez-Naharro A., Whelan C., Quarta C., Rowczenio D., Patel R., Razvi Y., Lachmann H., Wechalekar A., Brown J., Knight D., Moon J., Petrie A., Cappelli F., Guazzi M., Potena L., Rapezzi C., Leone O., Hawkins P.N., Gillmore J.D., Fontana M. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(1):17-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.022.
39. Chacko L., Karia N., Venneri L., Bandera F., Passo B.D., Buonamici L., Lazari J., Ioannou A., Porcari A., Patel R., Razvi Y., Brown J., Knight D., Martinez-Naharro A., Whelan C., Quarta C.C., Manisty C., Moon J., Rowczenio D., Gilbertson J.A., Lachmann H., Wechalekar A., Petrie A., Moody W.E., Steeds R.P., Potena L., Riefolo M., Leone O., Rapezzi C., Hawkins P.N., Gillmore J.D., Fontana M. Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(9):1700-1712. doi: 10.1002/ehf.2606.
40. Rapezzi C., Aimo A., Serenelli M., Barison A., Vergaro G., Passino C., Panichella G., Sinagra G., Merlo M., Fontana M., Gillmore J., Quarta C.C., Maurer M.S., Kittleson M.M., Garcia-Pavia P., Emdin M. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(13):1288-1303. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.036.
41. Imdad U. Amyloidosis of the Heart: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023;15(2):e35264. doi: 10.7759/cureus.35264.
42. Merlo M., Pagura L., Porcari A., Cameli M., Vergaro G., Musumeci B., Biagini E., Canepa M., Crotti L., Imazio M., Forleo C., Cappelli F., Perfetto F., Favale S., Di Bella G., Dore F., Girardi F., Tomasoni D., Pavasini R., Rella V., Palmiero G., Caiazza M., Carella M.C., Igores Guaricci A., Branzi G., Caponetti A.G., Satri G., La Malfa G., Merlo A.C., Andreis A., Bruno F., Longo F., Rossi M., Varrà G.G., Saro R., Di Ienno L., De Carli G., Giacomini E., Arzilli C., Limongelli G., Autore C., Olivetto I., Badano L., Parati G., Perlini S., Metra M., Emdin M., Rapezzi C., Sinagra G. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(8):1377-1386. doi: 10.1002/ehf.2504.
43. Devesa A., Cambor Blasco A., Pello Lázaro A.M., Askari E., Lapeña G., Gómez Talavera S., Taibo Urquía M., Rodríguez Oller C., Tuñón J., Ibáñez B., Aceña Á. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2856-2865. doi: 10.1002/ehf2.13360.
44. Gonzalez-Lopez E., Escobar-Lopez L., Obici L., Satri G., Bezard M., Saith S.E., AbouEzzeddine O.F., Mussinelli R., Gagliardi C., Kharoubi M., Griffin J.M., Dispenzieri A., Vilches S., Perlini S., Longhi S., Oghina S., Rivas A., Grogan M., Maurer M.S., Damy T., Palladini G., Rapezzi C., Garcia-Pavia P. Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. *JACC CardioOncol.* 2022;4(4):442-454. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.007.
45. Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:129. doi: 10.1186/s12872-016-0311-6.
46. Musumeci M.B., Cappelli F., Russo D., Tini G., Canepa M., Milandri A., Bonfiglioli R., Di Bella G., My F., Luigetti M., Grandis M., Autore C., Perlini S., Perfetto F., Rapezzi C. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1314-1321. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.015.
47. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S., Dispenzieri A., Falk R.H., Ferrari V.A., Fontana M., Gheysens O., Gillmore J.D., Glaudemans A.W.J.M., Hanna M.A., Hazenberg B.P.C., Kristen A.V., Kwong R.Y., Maurer M.S., Merlini G., Miller E.J., Moon J.C., Murthy V.L., Quarta C.C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Shah S.J., Slart R.H.J.A., Verberne H.J., Bourque J.M. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail.* 2019;25(11):854-865. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.002.
48. Hutt D.F., Fontana M., Burniston M., Quigley A.M., Petrie A., Ross J.C., Page J., Martinez-Naharro A., Wechalekar A.D., Lachmann H.J., Quarta C.C., Rezk T., Mahmood S., Sachchithanatham S., Youngstein T., Whelan C.J., Lane T., Gilbertson J.A., Rowczenio D., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1344-1350. doi: 10.1093/ehjci/jew325.
49. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Grogan M., Kristen A.V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Witteles R., Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

REFERENCES

1. Hassan W., Al-Sergani H., Mourad W., Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):178-84.
2. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Sipe J.D., Westermark P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018 Dec;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.
3. Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(6): 430-457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457. (In Russian)
4. Sperry B.W., Vranian M.N., Hachamovitch R., Joshi H., Ikram A., Phelan D., Hanna M. Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002877. doi: 10.1161/JAHA.115.002877.
5. Maleszewski J.J. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(6):343-50. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008.
6. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Ansheles A.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Gudkova A.Ja., Zateyshchikov D.A., Kostareva A.A., Nasonova S.N., Nedogoda S.V., Pecherina T.B., Ryzhkova D.V., Sergienko V.B. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskie Arkhiv.* 2022;94(4):584-595. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201465 (In Russian)
7. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B., Elliott P.M., Merlini G., Waddington-Cruz M., Kristen A.V., Grogan M., Witteles R., Damy T., Drachman B.M., Shah S.J., Hanna M., Judge D.P., Barsdorf A.I., Huber P., Patterson T.A., Riley S., Schumacher J., Stewart M., Sultan M.B., Rapezzi C.; ATTR-ACT Study

Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.

8. Dzhioeva ON. Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(1):96–102. doi: 10.2644/2/00403660.2023.01.202081. (In Russ)

9. Lahuerta Pueyo C., Aibar Arregui M.Á., Gracia Gutierrez A., Bueno Juana E., Menao Guillén S. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(5):783-791. doi: 10.1038/s41431-019-0337-1.

10. Narotsky D.L., Castano A., Weinsaft J.W., Bokhari S., Maurer M.S. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.008.

11. Gilstrap L.G., Dominici F., Wang Y., El-Sady M.S., Singh A., Di Carli M.F., Falk R.H., Dorbala S. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):e005407. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.

12. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B., Lachmann H.J., Venner C.P., Gibbs S.D., Dungu J., Banyersad S.M., Wechalekar A.D., Whelan C.J., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013;161(4):525-32. doi: 10.1111/bjh.12286.

13. Ravichandran S., Lachmann H.J., Wechalekar A.D. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1567-1568. doi: 10.1056/NEJMc1917321.

14. Mejia Baranda J., Ljungberg J., Wixner J., Anan I., Oskarsson V. Epidemiology of hereditary transthyretin amyloidosis in the northernmost region of Sweden: a retrospective cohort study. *Amyloid.* 2022;29(2):120-127. doi: 10.1080/13506129.2022.2026323.

15. Westin O., Butt J.H., Gustafsson F., Schou M., Salomo M., Køber L., Maurer M., Fosbol E.L. Two Decades of Cardiac Amyloidosis: A Danish Nationwide Study. *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):522-533. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.004.

16. Zampieri M., Nardi G., Del Monaco G., Allinovi M., Gabriele M., Zocchi C., Casagrande S., Fumagalli C., Di Mario C., Olivetto I., Perfetto F., Cappelli F. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Center in Tuscany. *Int J Cardiol.* 2021;335:123-127. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.023.

17. Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T., Sirenova I.O., Salikov A.V., Nikitin I.G. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2496. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2496 (In Russian)

18. Maurer M.S., Hanna M., Grogan M., Dispenzieri A., Witteles R., Drachman B., Judge D.P., Lenihan D.J., Gottlieb S.S., Shah S.J., Steidley D.E., Ventura H., Murali S., Silver M.A., Jacoby D., Fedson S., Hummel S.L., Kristen A.V., Damy T., Planté-Bordeneuve V., Coelho T., Mundayat R., Suhr O.B., Waddington Cruz M., Rapezzi C.; THAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161-72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.

19. Cheng R.K., Vasbinder A., Levy W.C., Goyal P., Griffin J.M., Leedy D.J., Maurer M.S. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(24):e022859. doi: 10.1161/JAHA.121.022859.

20. Kocher F., Kaser A., Escher F., Doerler J., Zaruba M.M., Messner M., Mussner-Seeber C., Mayr A., Ulmer H., Schneiderbauer-Porod S., Ebner C., Poelzl G. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3919-3928. doi: 10.1002/ehf2.12986.

21. Connors L.H., Sam F., Skinner M., Salinaro F., Sun F., Ruberg F.L., Berk J.L., Seldin D.C. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation.* 2016;133(3):282-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852.

22. Cuscaden C., Ramsay S.C., Prasad S., Goodwin B., Smith

J. Estimation of prevalence of transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis in an Australian subpopulation using bone scans with echocardiography and clinical correlation. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(6):2845-2856. doi: 10.1007/s12350-020-02152-x.

23. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sulkava R., Hardy J., Singleton A., Kiuru-Enari S., Paetau A., Tienari P.J., Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008;40(3):232-9. doi: 10.1080/07853890701842988.

24. Porcari A., Bussani R., Merlo M., Varrà G.G., Pagura L., Rozze D., Sinagra G. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly Patients Undergoing Post-mortem Examination. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:749523. doi: 10.3389/fcvm.2021.749523.

25. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.

26. Lane T., Fontana M., Martinez-Naharro A., Quarta C.C., Whelan C.J., Petrie A., Rowcezenio D.M., Gilbertson J.A., Hutt D.F., Rezk T., Strehina S.G., Caringal-Galima J., Manwani R., Sharpley F.A., Wechalekar A.D., Lachmann H.J., Mahmood S., Sachchithanantham S., Drage E.P.S., Jenner H.D., McDonald R., Bertolli O., Calleja A., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2019;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.

27. Porcari A., Merlo M., Rapezzi C., Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med.* 2020;82:7-15. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.025.

28. Panayioutou E., Fella E., Papacharalambous R., Malas S., Saraiva M.J., Kyriakides T. C1q ablation exacerbates amyloid deposition: A study in a transgenic mouse model of ATTRV30M amyloid neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175767. doi: 10.1371/journal.pone.0175767.

29. Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A., Zhironov I.V., Adyan T.A., Grishina D.A., Deev R.V. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of trans thyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):12–36. doi: 10.17650/2222 8721 2021 11 3 12 36. (In Russian)

30. Chandrashekar P., Alhuneafat L., Mannello M., Al-Rashdan L., Kim M.M., Dungu J., Alexander K., Masri A. Prevalence and Outcomes of p.Val142Ile TTR Amyloidosis Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14(5):e003356. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003356.

31. Damy T., Kristen A.V., Suhr O.B., Maurer M.S., Planté-Bordeneuve V., Yu C.R., Ong M.L., Coelho T., Rapezzi C.; THAOS Investigators. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J.* 2019;43(5):391–400. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173.

32. Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., Merlini G., Damy T., Dispenzieri A., Wechalekar A.D., Berk J.L., Quarta C.C., Grogan M., Lachmann H.J., Bokhari S., Castano A., Dorbala S., Johnson G.B., Glaudemans A.W., Rezk T., Fontana M., Palladini G., Milani P., Guidalotti P.L., Flatman K., Lane T., Vonberg F.W., Whelan C.J., Moon J.C., Ruberg F.L., Miller E.J., Hutt D.F., Hazenberg B.P., Rapezzi C., Hawkins P.N.. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.

33. Narotsky D.L., Castano A., Weinsaft J.W., Bokhari S., Maurer M.S. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.008.

34. Aimo A., Merlo M., Porcari A., Georgiopoulos G., Pagura L., Vergaro G., Sinagra G., Emdin M., Rapezzi C. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2342-2351. doi: 10.1002/ehf.2532.

35. Rossi M., Varrà G.G., Porcari A., Saro R., Pagura L., Lalaro A., Dore F., Bussani R., Sinagra G., Merlo M. Re-Definition of the Epidemiology of Cardiac Amyloidosis. *Biomedicines*. 2022;10(7):1566. doi: 10.3390/biomedicines10071566.
36. Dzungu J., Sattianayagam P.T., Whelan C.J., Gibbs S.D., Pinney J.H., Banypersad S.M., Rowczenio D., Gilbertson J.A., Lachmann H.J., Wechalekar A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Anderson L.J. The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. *Am Heart J*. 2012;164(1):72-9. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.013.
37. Damy T., Maurer M.S., Rapezzi C., Planté-Bordeneuve V., Karayal O.N., Mundayat R., Suhr O.B., Kristen A.V. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart*. 2016;3(1):e000289. doi: 10.1136/openhrt-2015-000289.
38. Bandera F., Martone R., Chacko L., Ganesanathan S., Gilbertson J.A., Ponticos M., Lane T., Martinez-Naharro A., Whelan C., Quarta C., Rowczenio D., Patel R., Razvi Y., Lachmann H., Wechalekar A., Brown J., Knight D., Moon J., Petrie A., Cappelli F., Guazzi M., Potena L., Rapezzi C., Leone O., Hawkins P.N., Gillmore J.D., Fontana M. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):17-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.022.
39. Chacko L., Karia N., Venneri L., Bandera F., Passo B.D., Buonamici L., Lazari J., Ioannou A., Porcari A., Patel R., Razvi Y., Brown J., Knight D., Martinez-Naharro A., Whelan C., Quarta C.C., Manisty C., Moon J., Rowczenio D., Gilbertson J.A., Lachmann H., Wechalekar A., Petrie A., Moody W.E., Steeds R.P., Potena L., Riefolo M., Leone O., Rapezzi C., Hawkins P.N., Gillmore J.D., Fontana M. Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1700-1712. doi: 10.1002/ejhf.2606.
40. Rapezzi C., Aimo A., Serenelli M., Barison A., Vergaro G., Passino C., Panichella G., Sinagra G., Merlo M., Fontana M., Gillmore J., Quarta C.C., Maurer M.S., Kittleson M.M., Garcia-Pavia P., Emdin M. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(13):1288-1303. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.036.
41. Imdad U. Amyloidosis of the Heart: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(2):e35264. doi: 10.7759/cureus.35264.
42. Merlo M., Pagura L., Porcari A., Cameli M., Vergaro G., Musumeci B., Biagini E., Canepa M., Crotti L., Imazio M., Forleo C., Cappelli F., Perfetto F., Favale S., Di Bella G., Dore F., Girardi F., Tomasoni D., Pvasini R., Rella V., Palmiero G., Caiazza M., Carella M.C., Igoeren Guaricci A., Branzi G., Caponetti A.G., Satri G., La Malfa G., Merlo A.C., Andreis A., Bruno F., Longo F., Rossi M., Varrà G.G., Saro R., Di Ienno L., De Carli G., Giacomini E., Arzilli C., Limongelli G., Autore C., Olivotto I., Badano L., Parati G., Perlini S., Metra M., Emdin M., Rapezzi C., Sinagra G. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(8):1377-1386. doi: 10.1002/ejhf.2504.
43. Devesa A., Cambor Blasco A., Pello Lázaro A.M., Askari E., Lapeña G., Gómez Talavera S., Taibo Urquía M., Rodríguez Olleros C., Tuñón J., Ibáñez B., Aceña Á. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2856-2865. doi: 10.1002/ehf2.13360.
44. Gonzalez-Lopez E., Escobar-Lopez L., Obici L., Satri G., Bezard M., Saith S.E., AbouEzzeddine O.F., Mussinelli R., Gagliardi C., Kharoubi M., Griffin J.M., Dispenzieri A., Vilches S., Perlini S., Longhi S., Oghina S., Rivas A., Grogan M., Maurer M.S., Damy T., Palladini G., Rapezzi C., Garcia-Pavia P. Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. *JACC CardioOncol*. 2022;4(4):442-454. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.007.
45. Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:129. doi: 10.1186/s12872-016-0311-6.
46. Musumeci M.B., Cappelli F., Russo D., Tini G., Canepa M., Milandri A., Bonfiglioli R., Di Bella G., My F., Luigetti M., Grandis M., Autore C., Perlini S., Perfetto F., Rapezzi C. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1314-1321. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.015.
47. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S., Dispenzieri A., Falk R.H., Ferrari V.A., Fontana M., Gheysens O., Gillmore J.D., Glaudemans A.W.J.M., Hanna M.A., Hazenberg B.P.C., Kristen A.V., Kwong R.Y., Maurer M.S., Merlini G., Miller E.J., Moon J.C., Murthy V.L., Quarta C.C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Shah S.J., Slart R.H.J.A., Verberne H.J., Bourque J.M. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISACMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail*. 2019;25(11):854-865. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.002.
48. Hutt D.F., Fontana M., Burniston M., Quigley A.M., Petrie A., Ross J.C., Page J., Martinez-Naharro A., Wechalekar A.D., Lachmann H.J., Quarta C.C., Rezk T., Mahmood S., Sachchithanatham S., Youngstein T., Whelan C.J., Lane T., Gilbertson J.A., Rowczenio D., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1344-1350. doi: 10.1093/ehjci/jew325.
49. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Grogan M., Kristen A.V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Witteles R., Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

Для цитирования: Голубовская Д.П., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Транстиретиновая (ATTR) амилоидная кардиомиопатия в наши дни. Распространенное заболевание с открытыми проблемами. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3): 92-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-92-104

To cite: Golubovskaya D.P., Pecherina T.B., Barbarash O.L. Transtiretinic (ATTR) amyloid cardiomyopathy nowadays. A common disease with open problems. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3): 92-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-92-104