

**А.С. Козлюк**  
**Й.Й. Гіреш**

ДУ ННЦ «Інститут  
кардіології, клінічної  
та регенеративної медицини  
ім. акад. М.Д. Стражеска»  
НАМН України  
Національний університет  
охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика

**Ключові слова:** AL-амілоїдоз,  
серцева недостатність,  
парапротеїнемія, діастолічна  
дисфункція, спекл-трекінг  
ехокардіографія, магнітно-  
резонансна томографія серця.

## AL-АМІЛОЇДОЗ ІЗ УРАЖЕННЯМ СЕРЦЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Огляд літератури присвячено аналізу сучасних даних щодо нині відомих аспектів патогенезу, новацій в діагностиці та лікуванні хворих на AL-амілоїдоз із ураженням серця. Висвітлено можливості методів візуалізації для диференційної діагностики амілоїдної кардіопатії та іншої патології із фенотипом гіпертрофії міокарда. Проведено аналіз дозволеного обсягу кардіотропної терапії для стабілізації стану хворого у світлі перспектив застосування патогенетичного лікування парапротеїнемії. Розглянуто перспективні підходи до терапії системного AL-амілоїдозу із урахуванням стадії захворювання та можливі напрямки її удосконалення. Наведено відомі шкали прогнозування тривалості життя таких хворих та ключові чинники його продовження.

Ураження серця при патології системного характеру є чинником, що суттєво ускладнює перебіг основного захворювання та створює труднощі в процесі лікування. Залежно від нозології, кардіальна дисфункція може мати зворотний та перманентний характер із функціональними або ж структурними порушеннями. Серед хвороб поліорганного характеру зі значимими наслідками для серцево-судинної системи варто виділити депонування нерозчинного фібрилярного білка — амілоїду. Ступінь ураження серця та, відповідно, прогноз для хворого можуть суттєво відрізнитися відповідно до типу амілоїдозу. Відомо понад 30 протеїнів, спроможних трансформуватися в амілоїд, проте тільки 9 із них спричинюють кардіальну дисфункцію [1]. Зокрема, типовою точкою депонації білка типу AA — похідного гострофазного протеїну A, є нирки та лише у рідкісних випадках — тканини серця. В останні десятиліття частка AA-амілоїдозу, який ще називають вторинним внаслідок його маніфестації на тлі хронічних запальних захворювань, прогресивно зменшується завдяки зростанню ефективності лікування первинних провокуючих процесів. В цілому понад 98% випадків кардіального амілоїдозу спричинено накопиченням переважно імуноглобулінів легких ланцюгів (AL — від англ. light chain amyloidosis) та, меншою мірою — транстиретину (ATTR — від англ. transthyretin amyloidosis). Традиційно AL-амілоїдоз вважають рідкісним захворюванням, втім останні дослідження швидше вказують на його недостатнє виявлення [2].

**Патогенез.** В основі розвитку AL-амілоїдозу лежить клональна експансія плазматичних клітин кісткового мозку із гіперпродукцією легких ланцюгів лямбда ( $\lambda$ ), або каппа ( $\kappa$ ), що може відмічатися як на тлі множинної мієломи (ММ), так і без неї. Кінетично нестабільні та чутливі до ендопроотеолізу амілоїдогенні легкі ланцюги вільно розпадаються на фрагменти, які продовжують циркуляцію кровообігом та накопичуються в тканинах [3]. При досяг-

ненні критичної маси та в умовах взаємодії із локальними факторами (глікозаміногліканами, колагеном, протеазами, металами та ін.) відмічають порушення агрегації та утворення нерозчинних олігомерів [4]. Незалежно від походження білка-прекурсора, амілоїдні депозити можна охарактеризувати як структуру неспецифічно зв'язаних ригідних нерозгалужених фібрил діаметром 7,5–10 нм, що утворюють бета-шар [5]. Органотропність амілоїду пов'язана із рядом факторів, включаючи локальну концентрацію білків, зниженим рН, наявністю фібрил та, вірогідно, варіабельністю генного поліморфізму [6]. У випадку AL-амілоїдозу типовими мішенями є серце та/або нирки, що може поєднуватися з ураженням шкіри, кишечнику, артерій, периферичної нервової системи, слизових оболонок та ін. Депонування амілоїду в позаклітинному просторі міокарда призводить до прогресивного бівентрикулярного зростання товщини його стінок, втрати тканинами нормальної архітектури та функції, появи рестриктивного типу наповнення та зменшення серцевого викиду. На додаток до суто механічних порушень накопичення патологічних фібрил чинить виражений цитотоксичний вплив. Префібрилярні кардіотропні легкі ланцюги, впливаючи на редокс-баланс кардіоміоцитів, зумовлюють підвищення концентрації внутрішньоклітинних реактивних форм кисню, активують апоптоз та вільнорадикальні процеси [7, 8]. У серії експериментів підтверджено вплив амілоїдогенних протеїнів на розвиток лізосомальної дисфункції, порушення кальцієвого гомеостазу та, врешті, загибель клітин [9]. Водночас індукція легкими ланцюгами р38-мітогенактивованої протеїнкінази посилює транскрипцію натрійуретичного пептиду типу В та кардіотоксичність захворювання [10].

**Клінічні аспекти.** Клінічні прояви амілоїдозу можна розподілити на кардіальні та екстракардіальні. Зважаючи на часто низьку специфічність остан-

ніх, саме симптомокомплекс ураження серцево-судинної системи змушує хворого вперше звернутися до лікаря. Тривалий час накопичення амілоїду в тканинах серця може мати латентний перебіг із різким збільшенням вираженості проявів під впливом будь-якого провокуючого чинника. Класичною клінічною картиною маніфестації кардіального амілоїдозу є розвиток резистентної до лікування застійної серцевої недостатності (СН) по малому та великому колах кровообігу, причому ознаки правошлуночкової декомпенсації часто бувають первинними [11]. Набряковий синдром у випадку AL-амілоїдозу може бути як серцевого генезу, так і внаслідок гіпоальбумінемії та протеїнурії на тлі асоційованого ураження нирок. На пізніх стадіях захворювання виявляють накопичення випоту в перикардальній, плевральній, черевній порожнині аж до розвитку анасарки. Агрегація амілоїду в структурах провідної системи серця, а також дисфункція лівого передсердя є тригерами аритмогенезу, що має наслідком декомпенсацію СН та тромбоемболічні ускладнення [12]. У свою чергу, невеликий серцевий викид та зміни в регуляції тону периферичних артерій зумовлюють зниження артеріального тиску та погане самопочуття хворих. Прогностично несприятливою ознакою вважають появу синкопальних станів у зв'язку з обмеженням оцінюваної тривалості життя таких пацієнтів до 1 року [13]. Основною причиною смерті хворих на AL-амілоїдоз є прогресування СН, тромбогенні ускладнення, життєвозагрожувальні аритмії та раптова кардіальна смерть.

AL-амілоїдоз є системним захворюванням, в клінічній картині якого характерним є ураження нирок та нефротичний синдром (58% випадків) [14]. До органів типового депонування парапротеїнів також належать структури периферичної та автономної нервової системи (23% випадків), печінка (16% випадків), м'які тканини, судини, шлунково-кишковий тракт. Зазначені порушення спричинюють появу постійної втоми, розлади моторики кишечника, зменшення маси тіла та периферичні нейропатії. Збільшення в об'ємі язика (макроглюсія) є патогномонічною ознакою амілоїдозу, проте частота таких випадків не перевищує 10%. Досить специфічними змінами внаслідок мікросудинного ураження можуть бути геморагії та петехіальний висип на шкірі, переважно верхньої частини тіла та голови [12].

**Діагностика.** Процес верифікації захворювання умовно розділяють на етап підозри на AL-амілоїдоз та підтвердження діагнозу. При первинній оцінці враховують анамнез, клінічні прояви, дані неспецифічних лабораторних та інструментальних методів обстеження. З доволі високою ймовірністю діагноз амілоїдозу серця вдається запідозрити за результатами ехокардіографії (ехоКГ).

**Візуалізація: ехоКГ та магнітно-резонансна томографія (МРТ).** Типовими знахідками класичної ультразвукової діагностики серця на так званій гіпертрофічній стадії кардіального амілоїдозу є симетричне потовщення стінок обох шлуночків, поява гіперехогенних включень за типом «зернистості», розширення порожнини передсердь та діастолічна

дисфункція. Порушення релаксації лівого шлуночка відрізняються залежно від ступеня ураження та прогресують від дисфункції 1-го типу в дебюті хвороби до псевдонормалізації та рестриктивного типу наповнення на її пізніх стадіях [15]. Клапанний апарат серця, як правило, потовщений без ознак стенозування чи регургітації. У разі відсутності хвилі трансмітрального кровотоку А констатують контрактильну дисфункцію лівого передсердя. Застосування спекл-трекінг ехо-КГ дає змогу вагомо розширити діагностичні можливості методу. Навіть на ранніх етапах захворювання при збереженій фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із кардіальним амілоїдозом визначаються особливості регіонарної скоротливості міокарда. Ці зміни мають специфічний характер та пов'язані із різною інтенсивністю інфільтрації тканин серця патологічним білком. Так, апікальний поздовжній стрейн залишається умовно збереженим упродовж всього захворювання, тоді як деформація середніх та базальних відділів суттєво знижується навіть на досимптомному етапі. Оцінка верхівково-базального градієнту деформації є інструментальним діагностичним критерієм амілоїдозу серця та береться до уваги при проведенні диференційної діагностики (табл. 1).

МРТ серця із застосуванням парамагнітних гадолінійвмісних внутрішньовенних препаратів дає змогу із високим показником чутливості та специфічності діагностувати накопичення патологічних мас в тканинах [16]. У зв'язку зі здатністю амілоїду зв'язуватися та затримувати гадолінійвмісні препарати такого роду обстеження є корисним для виключення інших хвороб накопичення. Осідання контрастної речовини при кардіальному амілоїдозі відбувається переважно субендокардіально і поширюється в напрямку до епікарда у міру прогресування хвороби [17]. Накопичення гадолінію в тканинах передсердь є особливістю амілоїдної кардіопатії та вкрай рідкісним явищем при інших хворобах. За наявності підозри на ранню стадію захворювання — ще до появи ознак накопичення контрасту при МРТ-дослідженні, розширити діагностичні можливості методу дає змогу режим T1-картування [18]. У дослідженні за участю хворих на амілоїдну кардіопатію оцінка МРТ-даних демонструвала, що зростання показника преко контрастності T1 >1,044 мс та фракції позаклітинного об'єму (ФПО) >0,45 були маркерами діагнозу та незалежними предикторами смертності (відносний ризик 5,39 та 3,84 відповідно) [19]. Зростання ФПО при амілоїдозі серця відзначається на самих ранніх стадіях захворювання та зумовлене позаклітинною локалізацією фібрилярних відкладень, а також замісним фіброзоутворенням внаслідок загибелі кардіоміоцитів. ФПО здорового серця становить близько 0,25, тоді як при ураженні його амілоїдом прогресивно зростає паралельно тривалості хвороби до  $\geq 0,40$  при появі симптомів.

І досі золотим стандартом верифікації кардіального амілоїдозу залишаються біопсія тканин серця та гістологічний аналіз. Втім, безпосередній забір

Ехо-КГ та МРТ-критерії неінвазивного та інвазивного (гістологічно підтверджений екстракардіальний амілоїдоз) підтвердження амілоїдозу серця

Ехо-КГ	МРТ
Потовщення стінки ЛШ $\geq 1,2$ см нез'ясованого генезу + 1 або 2 1. Наявні ознаки $\geq 2$ (а, б, в): а) діастолічна дисфункція 2 або більше стадій; б) зниження показників тканинного доплеру $s'$ , $e'$ та швидкості хвилі $a'$ ( $< 5$ см/с); с) зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ (абсолютне значення $< -15\%$ ). 2. Мультипараметрична шкала ( $\geq 8$ балів): а) відносна товщина стінок ЛШ (МШП+ТЗС)/КДР ЛШ $> 0,6$ (3 бали); б) доплер $E/e'$ швидкості хвиль $> 11$ (1 бал); в) СЕКТК $\leq 19$ мм (2 бали); г) абсолютне значення глобального поздовжнього стрейну $\leq -13\%$ (1 бал); д) систолічне співвідношення поздовжнього апікально/базального стрейну $> 2,9$ (3 бали). МШП – міжшлуночкова перегородка; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; ТЗС – товщина задньої стінки; СЕКТК – систолічна екскурсія кільця трикуспідального клапана.	МРТ МРТ-ознака (а та б наявні): а) дифузне субендокардіальне, або трансмуральне накопичення контррасту; б) аномальна кінетика гадолінію; с) ФПО $\geq 0,40\%$ (високовірогідно, але не діагностично).

зразків міокарда є заходом малодоступним та виконується лише в поодиноких високоспеціалізованих центрах. У разі неможливості проведення ендоміокардіальної біопсії встановлення діагнозу допустиме за допомогою комбінованих інвазивних/неінвазивних критеріїв. Групою фахівців запропоновано науково-обґрунтований діагностичний підхід на основі даних високоспецифічних методів візуалізації у випадках гістологічно підтвердженого амілоїдозу некардіальної локалізації [20] (табл. 1).

*Гістологічне підтвердження та лабораторна діагностика.* З точки зору наукової спільноти, оптимальним підходом для верифікації діагнозу AL-амілоїдозу є гістологічне підтвердження наявності відкладення депозитів у біоптатах тканин (табл. 1). В якості придатних для аналізу зразків використовують біоптати видимо уражених органів та тканини потенційно можливої локалізації амілоїду (слизова оболонка щокви, прямої кишки, слинної залози, підшкірний жир та ін.) [21, 22]. При мікроскопічному дослідженні амілоїдні депозити мають вигляд позаклітинних мас рожевого кольору та набувають червоного забарвлення після обробки конго-червоним. Подальше дослідження включень в поляризованому світлі дає змогу побачити зелене подвійне променезаломлення, що зумовлене  $\beta$ -фібрилярною структурою білків. Водночас безпосереднє підтвердження патологічного накопичення повинно супроводжуватися визначенням типу та походження білкових структур. На сучасному етапі для типування амілоїдних відкладень використовують імуно-електронну мікроскопію, мас-спектрометрію, визначення послідовності амінокислот, протеомний аналіз після лазерної мікродисекції [22]. Окрім безпосереднього вивчення гістологічних зразків або при неможливості отримання останніх, достатньо чутливим та специфічним методом діагностики AL-амілоїдозу є оцінка вмісту циркулюючих моноклональних парапротеїнів легких ланцюгів  $\lambda$  та  $\kappa$  [23]. Визначення концентрації легких ланцюгів має не лише діагностичну цінність, але й є валідованим методом контролю ефективності патогенетичного лікування. На відміну від MM, в умовах якої виявляють велику кіль-

кість різних циркулюючих парапротеїнів, у близько половини хворих на амілоїдоз електрофорез-тест є негативним. Застосування імунофіксації сироватки крові та/або сечі значимо підвищує діагностичну спроможність методу та в більш ніж 90% випадків дозволяє підтвердити наявність аномального співвідношення  $\lambda/\kappa$  легких ланцюгів [24]. Виявлення циркулюючих легких ланцюгів в усіх випадках має поєднуватися з біопсією кісткового мозку для оцінки ступеня дискразії плазматичного пулу. У разі первинного AL-амілоїдозу частка плазматичних клітин кісткового мозку становить близько 5–10% (максимально 20%), тоді як для MM ці значення є значно вищими [25]. Враховуючи, що в близько 10% MM та інші гаммапатії супроводжуються фенотипом амілоїдозу, визначення частки клональних плазматичних клітин кісткового мозку має вирішальне значення для вибору тактики лікування та оцінки прогнозу [22, 26].

Зважаючи на те що кардіальна дисфункція є фактором негативного перебігу системного AL-амілоїдозу, в практику спостереження таких хворих введено моніторинг рівнів високочутливого тропоніну та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP від англ. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide). Диспропорційне підвищення цих показників відносно проявів СН на етапі первинного скринінгу відносять до так званих червоних прапорців, що свідчать про залучення серця в патологічний процес. Водночас зниження концентрації кардіальних біомаркерів у процесі лікування більш ніж на 30% є критерієм відповіді на лікування, відображає ефективність застосовуваної терапії та позитивну динаміку перебігу хвороби [27].

Рутинна оцінка загального аналізу крові, біохімічних показників, електролітів, переважно виконується для моніторингу стану хворого, вчасного реагування на ті чи інші порушення в процесі терапії та не має значимої діагностичної цінності.

**Лікування.** На сучасному етапі загальноприйнятим підходом до терапії кардіального AL-амілоїдозу є досягнення балансу між ефективною корекцією

проявів СН та хіміотерапії, спрямованої на пригнічення амілоїдогенного плазматичного пулу.

*Лікування серцевої недостатності.* Спектр медикаментозних засобів кардіологічного профілю для впливу на перебіг СН є вкрай обмеженим, що пов'язано як із патогенетичними особливостями захворювання, так і з тяжкістю стану самого пацієнта. Загальноприйнятими препаратами першої лінії є петльові діуретики під ретельним контролем діурезу, артеріального тиску та електролітів у сироватці крові. В якості додаткової терапії можливе застосування антагоністів альдостерону в невисоких дозах з метою додаткового діуретичного ефекту та пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторами РААС зазвичай погано переносяться хворими, що пов'язано із вкрай невисоким рівнем артеріального тиску. Застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів є дискусійним, зважаючи на можливість інфільтрації амілоїдом симпатичної системи серця та різкого поглиблення гіпотензії. З цієї ж причини застосування блокаторів кальцієвих каналів є протипоказаним [28]. Зважаючи на депонування амілоїду в тканинах передсердь та зміну їх конфігурації внаслідок діастолічної дисфункції ЛШ, розвиток аритмічних ускладнень є частим явищем. У таких випадках показаними є медикаментозна терапія аміодароном та, вірогідно, імплантація ритморегювальних внутрішньосерцевих пристроїв. Лікування дигоксином не застосовують у зв'язку із високою частотою неочікуваного накопичення препарату та погіршенням перебігу захворювання. Проведення трансплантації серця може виконуватися хворим лише за умови ефективного застосування хіміотерапевтичних засобів та повного усунення продукції патологічних білків. З іншого боку, пригнічення синтезу легких ланцюгів супроводжується клінічним покращанням стану, поступовим регресом СН та знижує потребу в хірургічному втручанні. У випадках кардіотрансплантації як самостійного заходу в умовно короткий період відзначають повторне накопичення амілоїду в тканинах серця із повним рецидивом симптоматики.

*Патогенетична терапія.* Основною проблемою ефективного застосування хіміотерапевтичних засобів є їх погана переносимість на пізніх стадіях захворювання. Пацієнти із поширеним процесом потребують швидкої та повної відповіді на лікування, що складно здійснити без застосування достатніх доз, або за відсутності ефекту від обраної схеми. Досягненням повної гематологічної відповіді на лікування вважають абсолютне пригнічення продукції легких ланцюгів, тоді як зниження їх концентрації на більш ніж 50% вважають частковим успіхом [29]. В цілому оптимальні шанси на стійку ремісію із нормалізацією функції серця мають пацієнти віком молодше 65 років (при необтяженому анамнезі) із рівнями NT-proBNP <5000 нг/л, функціональним класом СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) < III, фракцією викиду ЛШ >45%, систолічним артеріальним тиском > 90 мм рт. ст. (стоя-

чи), рівнем тропоніну T <0,06 нг/мл, швидкістю клубочкової фільтрації >50 мл/хв [30].

Останніми десятиліттями тактика лікування системного AL-амілоїдозу прогресивно еволюціонувала від комбінації дексаметазон-мелфалан/циклофосфамід до кратно більш ефективних бортезоміб-схем. Перший в класі інгібіторів протеасом — бортезоміб, у схемі циклофосфамід-бортезоміб-дексаметазон (CyBORd) широко застосовується у лікуванні таких пацієнтів, навіть на останніх стадіях захворювання. Асоційовані побічні ефекти з боку серцево-судинної системи не є частим явищем, зокрема у хворих із систолічною дисфункцією та СН на старті терапії [31]. Достатньою ефективністю з точки зору досягнення гематологічної відповіді характеризуються комплексні схеми бортезомібу із дексаметазоном та мелфаланом/леналідомідом, що, втім, поєднується із більш вираженою кардіотоксичністю [32]. Новими препаратами цієї ж групи є карфілзоміб та іксазоміб, які зарекомендували себе у випадках резистентності/рецидивування при лікуванні бортезомібом. Схвалені Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) для терапії MM імунорегуляторні препарати (талідомід, леналідомід, помілідоміт) є перспективним напрямком швидкого пригнічення синтезу парапротеїнів. Проте, зважаючи на більш поширені побічні ефекти з боку серцево-судинної системи та відмінний від MM терапевтичний індекс, необхідними є перегляд можливих режимів дозування та більш ретельний контроль стану хворих [33]. Відносно новим та багатообіцяючим підходом в терапії AL-амілоїдозу є впровадження моноклональних антитіл до MM-клітин. Доклінічні випробування продемонстрували здатність моноклональних антитіл індукувати загибель клону плазматичних клітин шляхом комплементзалежної цитотоксичності, антитілозалежного фагоцитозу, антитілозалежної опосередкованої цитотоксичності, прямого апоптозу та модуляції ензимної активності. Представник класу — даратумумаб вже довів значну ефективність у лікуванні первинного амілоїдозу та оцінюється фахівцями як засіб, що здатний змінити прогноз перебігу хвороби [34, 35]. У дослідженні ANDROMEDA комплексне лікування даратумумабом та CyBORd вагомо збільшувало частку повної гематологічної відповіді (на 15%), а також відповіді з боку серця (на 35%) і нирок (на 27%) порівняно із CyBORd в якості монотерапії [36].

Однак досягнення повної гематологічної відповіді на фоні хіміотерапевтичного лікування не завжди супроводжується реабсорбцією патологічного білка із органів-мішеней. Зважаючи на це, дослідники докладають значних зусиль для пошуку засобів впливу безпосередньо на амілоїдні фібрили або ж перешкоджання їх агрегації. Випробування ефективності моноклональних антитіл до сироваткового амілоїдного Р-компоненту (протеїну плазми крові, що зв'язується з усіма видами амілоїду, незалежно від прекурсору) демонстрували хороші результати, втім були дочасно завершені у зв'язку зі знач-



ною кількістю та тяжкістю небажаних явищ [37]. Водночас багатообіцяючі дослідження ведуться в напрямку застосування препарату CAEL-101 — моноклональних антитіл до AL-амілоїдних фібрил. У дослідженнях фази 1a/б показано їх здатність зв'язуватися із патологічними білками із подальшою активацією опосередкованої рецептором Fcγ опсонізації та протеолізу. На етапі фази 2 досліджень продемонстровано безпеку засобу та високу відповідь з боку органів-мішеней (67% з боку серця та/або нирок) [38]. На цьому етапі активно вивчаються можливості CAEL-101 в комбінації із CyBORd для лікування рецидивуючого AL-амілоїдозу або ж складних його випадків.

Ряд хіміотерапевтичних засобів, які вже зарекомендували себе як ефективні агенти лікування MM, є потенційно застосовними для терапії AL-амілоїдозу. Зважаючи на BCL<sub>2</sub>-залежність (мітохондріальний антиапоптозичний протеїн) як MM, так і AL-амілоїдозу, дослідниками розглядаються можливості венетокласу (інгібітора зв'язування BCL<sub>2</sub> із проапоптозичними білками) як засобу терапії останнього [39]. Також очікується проведення випробувань клітинної та імунної терапії, спрямованої на антиген дозрівання В-клітин [40]. Дослідники повідомляють про одиничні випадки ефективності першого в своєму класі інгібітора нуклеарного експортного протеїну — селінектору, що, вірогідно, передувало проведенню більш масштабних досліджень в майбутньому [41].

**Аутоотрансплантація стовбурових клітин.** Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) ще з 1980-х років застосовується для лікування хворих на MM та AL-амілоїдоз. Метою ТГСК є пригнічення патологічного пулу в кістковому мозку, заміщення аберантних вогнищ стовбуровими клітинами, зниження продукції циркулюючих легких ланцюгів та вихід амілоїдних фібрил із уражених органів. ТГСК як самостійна опція та в комплексі із хіміотерапією супроводжується більш вираженою та стійкою гематологічною відповіддю, а також зворотним розвитком кардіальної дисфункції зі збільшенням тривалості життя хворих [42–44]. За даними Fuchida та співавторів, близько 77% хворих на AL-амілоїдоз в посттрансплантаційний період досягли повної або дуже хорошої гематологічної відповіді, що поєднувалося зі зростанням 5-річної виживаності до 70% пролікованих [45]. Водночас ураження

серця та інших життєво важливих органів значимо звучує коло потенційно придатних до ТГСК пацієнтів. Перевантаження рідиною, аритмії, гіпотензія є частими побічними ефектами ТГСК та важко переносяться такими хворими. Так, за даними групи Mayo, не більше 25% пацієнтів з AL-амілоїдозом підпадають під критерії застосування ТГСК у зв'язку із високою смертністю в процесі лікування та відсутністю значимого клінічного ефекту на пізніх етапах захворювання [46]. Однак у разі підтвердження захворювання на ранній стадії або ж в умовах недостатньої гематологічної відповіді ТГСК залишається прикладною та ефективною терапевтичною модальністю [47].

**Прогноз.** Існує декілька підходів до прогнозування перебігу AL-амілоїдозу з ураженням серця. Проте усі вони базуються на даних обстеження пацієнта в момент маніфестації захворювання. Незважаючи на обнадійливі результати нових досліджень в сфері лікування AL-амілоїдозу, нині жодні із них не є відображеними в алгоритмах оцінки прогнозу для цієї категорії хворих. Загалом усі автори сходяться на думці, що основними прогностичними чинниками є ступінь ураження серця та концентрація циркулюючих легких ланцюгів. У позиційному документі фахової групи хвороб міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів запропоновано алгоритм прогнозування тривалості життя для хворих на AL-амілоїдоз (табл. 2) [20].

У контексті оцінки прогнозу на тлі лікування більшість фахівців схиляються до думки щодо провідної ролі досягнення повної гематологічної відповіді та елімінації циркулюючих легких ланцюгів. Зазвичай така ефективність може бути забезпечена у хворих на етапі легкого ураження органів-мішеней на тлі застосування повноцінних доз та необхідних заходів [48]. У цьому сенсі своєчасне виявлення AL-амілоїдозу та правильна диференційна діагностика набувають вирішального значення та критичної необхідності.

Підсумовуючи, слід зазначити, що AL-амілоїдоз з ураженням серця є, безумовно, складним випадком для лікування, втім не може розглядатися як вирок для пацієнта. Зважаючи на неспецифічність клінічного симптомокомплексу на ранніх етапах хвороби, важливо проводити розширене обстеження та виключення амілоїдної кардіопатії у пацієнтів з ознаками діастолічної дисфункції сер-

Таблиця 2

Прогностична шкала для хворих на AL-амілоїдоз

Kumar та співавтори (Mayo)		Lilliness та співавтори (BU)	
Параметри: ВЛЛ різн. ≥18 мг/дл Тропонін Т ≥0,025 нг/мл NT-proBNP ≥1800 пг/мл		Параметри: Тропонін I >0,1 нг/мл BNP >81 пг/мл	
Стадія	5-річна виживаність, %	Стадія	Медіана виживання, міс
1-ша (0 параметрів)	68	1-ша (0 параметрів)	Невідомо
2-га (1 параметр)	60	2-га (1 параметр)	112,8
3-тя (2 параметри)	28	3-тя (2 параметри)	51,6
4-та (3 параметри)	14	3b (2 параметри+ BNP >700 пг/мл)	12

BU – Школа медицини Бостонського університету; ВЛЛ різн. – різниця між залученим і незалученим вільним легким ланцюгами; NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону; BNP – мозковий натрійуретичний пептид.

ця нез'ясованого генезу. Співпраця онкогематологів та кардіологів/сімейних лікарів забезпечує багатосторонній підхід до процесу діагностики та лікування цієї категорії хворих. Досягнення медичної науки та поява фармацевтичних інновацій дозволяють ефективно пригнічувати синтез легких ланцюгів  $\lambda$  та  $\kappa$  за умови своєчасного виявлення та втручання в перебіг захворювання. В умовах стабільного стану пацієнта патогенетична терапія може застосовуватися в достатньому обсязі, що кратно підвищує терапевтичну результативність. Досягнення повної стійкої гематологічної відповіді на терапію та резорбція амілоїдних депозитів в органах-мішенях є передумовами продовження тривалості та покращення якості життя хворого.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Крячок І.А., Степанишина Я.А.** (2019) AL-амілоїдоз: труднощі та перспективи. *Клінічна онкологія*, 1(33): 9–13. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22357.
- Quock T.P., Yan T., Chang E. et al.** (2018) Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.*, 2: 1046–1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
- Merlini G.** (2017) AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 1: 1–12. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.1.
- Hipp M.S., Kasturi P., Hartl F.U.** (2019) The proteostasis network and its decline in ageing. *Nature reviews. Molecular. cell. biology*, 20: 421–435. PubMed: 30733602.
- Chiti F., Dobson C.M.** (2006) Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual review of biochemistry*, 75: 333–66. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901.
- Stevens F.J., Kisilevsky R.** (2000) Immunoglobulin light chains, glycosaminoglycans, and amyloid. *CMLS*, 57: 441–9. PubMed: 10823245.
- Brenner D.A., Jain M., Pimentel D.R. et al.** (2004) Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circulation research*, 94: 1008–10. doi: 10.1161/01.RES.0000126569.75419.74.
- Imperlini E., Gneccchi M., Rognoni P. et al.** (2017) Proteotoxicity in cardiac amyloidosis: amyloidogenic light chains affect the levels of intracellular proteins in human heart cells. *Scientific reports*, 7: 15661. doi: 10.1038/s41598-017-15424-3.
- Zhang Y., Yu W., Chang W. et al.** (2023) Light Chain Amyloidosis-Induced Autophagy Is Mediated by the Foxo3a/Beclin-1 Pathway in Cardiomyocytes. *Lab. Invest.*, 103(2): 100001. doi: 10.1016/j.labinv.2022.100001.
- Shi J., Guan J., Jiang B. et al.** (2010) Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107: 4188–93. doi: 10.1073/pnas.0912263107.
- Ihne S., Morbach C., Obici L. et al.** (2019) Amyloidosis in Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 16(6): 285–303. doi: 10.1007/s11897-019-00446-x. PMID: 31782077.
- Falk R.H.** (2011) Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation*, 124: 1079–1085. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010447.
- Chamathi B., Dubrey S.W., Cha K. et al.** (1997) Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am. J. Cardiol.*, 80: 1242–5.
- Hasib Sidiqi M., Gertz M.A.** (2021) Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm. *Blood Cancer J.*, 11(5): 90. doi: 10.1038/s41408-021-00483-7.
- Koyama J., Falk R.H.** (2010) Prognostic significance of strain. Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 3: 333–342.
- Ruberg F.L.** (2013) T1 mapping in cardiac amyloidosis: can we get there from here? *JACC Cardiovasc. Imaging*, 6(4): 498–500. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.01.007.
- Fontana M., Pica S., Reant P. et al.** (2015) Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 132: 1570–9.
- Messroghli D.R., Moon J.C. et al.** (2017) Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 19(1): 75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8.
- Sanjay M.** (2015) Banyersad and others, T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis, *European Heart Journal*, Vol. 36, Issue 4: 244–251. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu444.
- Garcia-Pavia P., Rapezzi C. et al.** (2021) Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 42(16): 1554–1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
- Lavatelli F., Perlman D.H., Spencer B. et al.** (2008) Amyloidogenic and associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue. *Mol. Cell. Proteomics.*, 7: 1570–1583. doi: 10.1074/mcp.M700545-MCP200.
- Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. et al.** (2009) Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometrybased proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*, 114: 4957–4959.
- Palladini G., Jaccard A., Milani P. et al.** (2017) Circulating free light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of AL amyloidosis: comparison of Freelite and N latex FLC assays. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 55(11): 1734–1743. doi: 10.1515/cclm-2016-1024.
- Falk R.H., Alexander K.M., Liao R. et al.** (2016) AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 68(12): 1323–41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
- Falk R.H.** (2005) Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 112: 2047–60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
- Corre J.** (2021) Why is amyloidosis not multiple myeloma?. *Blood*, 138 (17): 1514–1515. doi.org/10.1182/blood.2021012973.
- Shaji K., Kumar M.D., Natalie S. et al.** (2023) Volume Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 21 (1): 67–81. doi.org/10.6004/jncn.2023.0001.
- Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R.** (2006) Amyloidosis and the Heart. A Comprehensive Review. *Arch. Intern. Med.*, 166: 1805–1813. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
- Griffin J.M. et al.** (2021) Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis *Circ. Res.* 128(10): 1554–1575. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318187.
- Landau H., Smith M., Landry C. et al.** (2017) Long-term event-free and overall survival after risk-adapted melphalan and SCT for systemic light chain amyloidosis. *Leukemia*, 31(1): 136–142. doi: 10.1038/leu.2016.229.
- Kastritis E., Gavriatopoulou M., Roussou M. et al.** (2017) Addition of cyclophosphamide and higher doses of dexamethasone do not improve outcomes of patients with AL amyloidosis treated with bortezomib. *Blood Cancer J.*, 7: e570. doi.org/10.1038/bcj.2017.47.
- Kastritis E., Dialoupi I., Gavriatopoulou M. et al.** (2019) Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv.*, 3: 3002–3009. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000147.
- Dispenzieri A., Dingli D., Kumar S.K. et al.** (2010) Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am. J. Hematol.*, 85: 757–759. doi: 10.1002/ajh.21822.

**34. Roussel M., Merlini G., Chevret S. et al.** (2020) A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood*, 135 (18): 1531–1540. doi.org/10.1182/blood.2019004369.

**35. Sanchorawala V., Sarosiek S., Schulman A. et al.** (2020) Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood*, 135 (18): 1541–1547. doi.org/10.1182/blood.2019004436.

**36. Kastritis E., Palladini G., Monique C. et al.** (2021) Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 385: 46–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2028631.

**37. Tennent G.A., Lovat L.B., Pepys M.B.** (1995) Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 4299–4303.

**38. Edwards C.V., Bhutani D., Mapara M. et al.** (2019) One year follow up analysis of the phase 1a/b study of chimeric fibril-reactive monoclonal antibody 11-1F4 in patients with AL amyloidosis. *Amyloid*, 26, Suppl. 1: 115–116. DOI: 10.1080/13506129.2019.1584892.

**39. Moreau P., Harrison S., Cavo M. et al.** (2019) Updated analysis of Bellini, a phase 3 study of venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 134(1): 1888. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8.

**40. Godara A., Zhou P., Rosenthal B. et al.** (2019) B-cell maturation antigen (BCMA) in systemic lightchain amyloidosis (AL): association with disease activity and its modulation with gammasecretase inhibition, 95(5): E110-E113. doi: 10.1002/ajh.25734

**41. Hughes D.M., DeMari S., Hassan H. et al.** (2021) Safety, tolerability, and efficacy of selinexor in a patient with relapsed light chain (AL) amyloidosis. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 21: e460–e463. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.001.

**42. Sanchorawala V. et al.** (2015) Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood*, 126: 2345–2347. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726.

**43. D'Souza A. et al.** (2015) Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J. Clin. Oncol.*, 33: 3741–3749. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015.

**44. Dispenzieri A., Merlini G., Comenzo R.L.** (2008) Amyloidosis: 2008 BMT Tandem Meetings. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.*, 14(1): 6–11. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.026.

**45. Fuchida S., Kawamura K., Sunami K. et al.** (2022) Retrospective Analysis of Autologous Stem Cell Transplantation for AL Amyloidosis: A Study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant. Cell. Ther.*, 28(2): 76–82. doi: 10.1016/j.jtct.2021.10.021.

**46. Wechalekar A.D., Schonland S.O., Kastritis E. et al.** (2013) A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*, 121(17): 3420–7. doi: 10.1182/blood-2012-12-473066.

**47. Varga C.** Autologous Stem Cell Transplantation in Light Chain Amyloidosis: The Ultimate Treatment? *Transplantation and Cellular Therapy*, 28: 57–58. doi.org/10.1016/j.jtct.2022.01.005.

**48. Gertz M.A.** (2020) Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. J. Hematol.*, 95: 848–860. doi.org/10.1002/ajh.25819.

## AL-AMYLOIDOSIS WITH HEART INVOLVEMENT: CURRENT STATE OF THE PROBLEM.

**A.S. Kozliuk, I.I. Giresh**

*State Institution National Scientific Center  
«Institute of Cardiology named after  
acad. M.D. Strazheska»*

*National Academy of Medical Sciences of Ukraine  
Shupyk NHU of Ukraine*

**Abstract.** *The literature review is devoted to the analysis of modern data on currently known aspects of pathogenesis, innovations in diagnosis and treatment of patients with AL-amyloidosis with heart damage. The possibilities of imaging methods for the differential diagnosis of amyloid cardiopathy and other pathologies with the phenotype of myocardial hypertrophy are highlighted. An analysis of the permitted volume of cardiotropic therapy for stabilization of the patient's condition in the light of the prospects for the application of pathogenetic treatment of paraproteinemia was carried out. Attention is focused on the therapeutic approaches to systemic AL-amyloidosis depending on the stage of the disease and possible directions for its improvement. Scales for predicting the life expectancy of such patients and key factors for its extension are given.*

**Key words:** AL-amyloidosis, heart failure, paraproteinaemia, diastolic dysfunction, speckle-tracking echocardiography, magnetic resonance imaging of the heart.

### Адреса для листування:

Козлюк Аліна Сергіївна  
03151, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та ре-  
генеративної медицини імені академіка  
М.Д. Стражеска» НАМН України  
E-mail: alina.kozlyuk@gmail.com