

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-237-245>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-237-245>

Влияние поражения сердца на прогноз у пациентов с системным AL-амилоидозом

Impact of Cardiac Disease on Prognosis in Patients with Systemic AL Amyloidosis

О.В. Пирогова¹, О.В. Кудяшева¹, М.В. Черноус¹, М.А. Городнова², Д.К. Ламден¹, К.А. Новицкая¹, А.Г. Смирнова¹, А.В. Яковлева², В.А. Ионин², А.М. Ананьин², И.С. Моисеев¹, А.Д. Кулагин¹

O.V. Pirogova¹, O.V. Kudyasheva¹, M.V. Chernous¹, M.A. Gorodnova², D.K. Lamden¹, K.A. Novitskaya¹, A.G. Smirnova¹, A.V. Yakovleva², V.A. Ionin², A.M. Ananin², I.S. Moiseev¹, A.D. Kulagin¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

ЦЕЛЬ. Оценить клинические особенности, а также факторы, влияющие на прогноз и отдаленные результаты лечения у больных с системным AL-амилоидозом с поражением сердца.

AIM. To assess the clinical features as well as the factors affecting prognosis and long-term treatment outcomes in systemic AL amyloidosis patients with cardiac involvement.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ включено 123 больных системным AL-амилоидозом с поражением сердца, наблюдавшихся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2004–2023 гг. Больные были в возрасте 34–85 лет (медиана 61 год); женщин было 61 (49,6 %), мужчин — 62 (50,4 %).

MATERIALS & METHODS. The trial enrolled 123 systemic AL amyloidosis patients with cardiac involvement who were treated at the RM Gorbacheva Scientific Research Institute in 2004–2023. The patients were 34–85 years of age (median 61 years); there were 61 women (49.6 %) and 62 men (50.4 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Поражение сердца I, II, IIIa и IIIb стадий установлено у 13,8, 50,4, 17,9 и 17,9 % больных AL-амилоидозом соответственно. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развилась у 65,9 % ($n = 81$) пациентов, тяжелой степени — у 25,4 % ($n = 31$). Большинство больных (90,2 %), несмотря на наличие ХСН, имели сохранную фракцию выброса левого желудочка (более 40 %) со средним значением 59,6 % (диапазон 33–78 %). Индекс ударного объема (ИУО) левого желудочка был ниже нормальных значений (< 41 мл/м²) у 92,7 % пациентов. Среднее значение ИУО составило 26,1 мл/м² (диапазон 8,3–49,5 мл/м²). Снижение ИУО было связано со стадией поражения сердца. Этот показатель оказался равным 30,9, 26,8, 24,8 и 21,4 мл/м² при I, II, IIIa и IIIb стадиях соответственно ($p = 0,006$).

RESULTS. Cardiac disease grades 1, 2, 3a, and 3b were identified in 13.8 %, 50.4 %, 17.9 %, and 17.9 % of AL amyloidosis patients, respectively. Chronic cardiac failure (CCF) developed in 65.9 % ($n = 81$), and severe cardiac failure was detected in 25.4 % ($n = 31$) of patients. Most of them (90.2 %), despite CCF, preserved left ventricular ejection fraction (> 40 %) with the mean value of 59.6 % (range 33–78 %). The left ventricular stroke volume index (SVI) was below the normal values (< 41 mL/m²) in 92.7 % of patients. The mean SVI value was 26.1 mL/m² (range 8.3–49.5 mL/m²). The lower SVI was associated with cardiac disease grades. This parameter appeared to be 30.9 mL/m², 26.8 mL/m², 24.8 mL/m², and 21.4 mL/m² in grades 1, 2, 3a, and 3b ($p = 0.006$), respectively. Total global strain (TGS) in the left ventricle myocardium was decreased (< 20 %) in 94.6 % of patients. The mean TGS value was 13.8 %

Общая глобальная сократимость (ОГС) миокарда левого желудочка была понижена (< 20 %) у 94,6 % пациентов. Среднее значение ОГС составило 13,8 % (диапазон 4,4–34,8 %). ОГС ухудшалась по мере увеличения стадии поражения сердца (I стадия — 17,8 %, II стадия — 14,6 %, IIIa стадия — 13,1 %, IIIb стадия — 9,6 %) ($p = 0,007$). Фибрилляция предсердий зафиксирована у 23 % пациентов, наджелудочковая тахикардия — у 31,9 %, наджелудочковые экстрасистолы — у 39,7 %. Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 73,7 % больных, желудочковая тахикардия — у 13,2 %. Синоатриальная блокада зарегистрирована у 6,6 % пациентов, атриовентрикулярная блокада — у 19,8 %. Синкопальные состояния возникли у 12,3 % больных. Искусственный водитель ритма был установлен у 8 пациентов. Частота тромботических осложнений составила 13 %: инфаркт миокарда — 11,4 %, острое нарушение мозгового кровообращения — 5,7 %. Тромбы в предсердиях выявлены у 2 (1,6 %) пациентов. Кумулятивная частота гематологического ответа в течение 2 лет составила 57 % и не зависела от стадии поражения сердца, а 2-летняя частота кардиального ответа — 39,1 %. До достижения гематологического и кардиального ответов показатель летальности был 26,5 и 29,9 % соответственно. Общая 5-летняя выживаемость составила 62,6 %, а 5-летняя выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения по основным органам — 39,3 %. По результатам регрессионного анализа Кокса подтверждены 3 независимых предвестника неблагоприятного прогноза: уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл ($p = 0,004$), ИУО < 25 мл/м² ($p = 0,0174$), синкопе в анамнезе ($p = 0,0191$). Факт достижения гематологического ответа положительно влиял на показатели выживаемости ($p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комплексная оценка поражения сердца ко времени первичной диагностики AL-амилоидоза, а также адекватное лечение этой категории пациентов позволяют снизить риск ранней кардиальной летальности и повысить шанс не только на достижение гематологического ответа, но и на улучшение показателей выживаемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: AL-амилоидоз, кардиальный AL-амилоидоз, диагностика, прогноз.

Получено: 19 декабря 2023 г.

Принято в печать: 28 мая 2024 г.

Для переписки: Ольга Владиславовна Пирогова, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(921)441-90-16; e-mail: bmt.myeloma@gmail.com, dr.pirogova@gmail.com

Для цитирования: Пирогова О.В., Кудяшева О.В., Черноус М.В. и др. Влияние поражения сердца на прогноз у пациентов с системным AL-амилоидозом. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):237–45. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-237-245.

(range 4.4–34.8 %). TGS was diminishing with increasing cardiac disease grade (grade 1 with 17.8 %, grade 2 with 14.6 %, grade 3a with 13.1 %, and grade 3b with 9.6 %) ($p = 0.007$). Atrial fibrillation was reported in 23 % of patients, supraventricular tachycardia was observed in 31.9 %, and supraventricular extrasystoles were registered in 39.7 %. Ventricular extrasystoles were found in 73.7 % of patients, and ventricular tachycardia was seen in 13.2 %. Sinoatrial block was reported in 6.6 % of patients, and atrioventricular block was identified in 19.8 %. Syncope occurred in 12.3 % of patients. An artificial cardiac pacemaker was implanted in 8 patients. The thromboembolism rate was 13 %: the myocardial infarction rate was 11.4 %, and the rate of acute cerebrovascular accidents was 5.7 %. Atrial clots were detected in 2 (1.6 %) patients. The cumulative incidence of hematologic response for 2 years was 57 % and did not depend on cardiac disease grade, the 2-year rate of cardiac response was 39.1 %. Before achieving hematologic and cardiac responses, mortality was 26.5 % and 29.9 %, respectively. The overall 5-year survival was 62.6 %, and the 5-year hematologic progression-free and major organ impairment-free survival was 39.3 %. Cox regression model confirmed 3 independent predictors of poor prognosis: the level of NT-proBNP ≥ 2500 pg/mL ($p = 0.004$), SVI < 25 mL/m² ($p = 0.0174$), and prior syncope ($p = 0.0191$). The achievement of hematologic response had a positive effect on survival rates ($p < 0.0001$).

CONCLUSION. A comprehensive assessment of cardiac damage by the time of primary AL amyloidosis diagnosis as well as appropriate treatment of this disease can reduce the risk of early cardiac mortality and enhance chances of not only achieving hematologic response but also improving survival rates.

KEYWORDS: AL amyloidosis, cardiac AL amyloidosis, diagnosis, prognosis.

Received: December 19, 2023

Accepted: May 28, 2024

For correspondence: Olga Vladislavovna Pirogova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(921)441-90-16; e-mail: bmt.myeloma@gmail.com, dr.pirogova@gmail.com

For citation: Pirogova O.V., Kudyasheva O.V., Chernous M.V., et al. Impact of Cardiac Disease on Prognosis in Patients with Systemic AL Amyloidosis. Clinical oncohematology. 2024;17(3):237–45. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-237-245. (In Russ).

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидозы — группа заболеваний, в основе патогенеза которых лежит неправильное «складывание» (folding) белка в пространстве, что приводит к образо-

ванию фибриллярных депозитов, которые откладываются в различных органах, вызывая их поражение. К настоящему времени идентифицировано более 60 белков, способных агрегироваться в фибриллы амилоида, причем более 30 из них вызывают патологические изменения у человека [1, 2].

AL-амилоидоз — самый частый вариант системного амилоидоза. Для возникновения заболевания необходимо несколько условий, главным из которых является наличие небольшого опухолевого клона. Как правило, это клон плазматических клеток, синтезирующих термодинамически и кинетически нестабильные димеры легких цепей иммуноглобулина. У 4 % пациентов клон опухолевых клеток может быть представлен В-лимфоцитами. Кинетическая нестабильность легких цепей приводит к тому, что под действием протеаз димеры легких цепей иммуноглобулина легко расщепляются на мономеры, которые, в свою очередь, в результате термодинамической нестабильности способны менять пространственную конфигурацию и укладываться в β -складчатую структуру — предшественник амилоидной фибриллы [3].

Клиническая картина системного AL-амилоидоза разнообразна и может отличаться у разных пациентов. Это связано со специфическими мутациями в генах, кодирующих варибельные области легких цепей, которые отвечают за тропность к определенным органам [4].

Объединяющим фактором для всех пациентов с AL-амилоидозом является зависимость прогноза от стадии поражения сердца. При поздних стадиях поражения сердца прогноз в отношении выживаемости хуже [5, 6].

Патогенез поражения сердца связан как с непосредственным накоплением в миокарде масс амилоида, так и с токсическим действием циркулирующих свободных легких цепей.

Накопление амилоида в сердце приводит к увеличению массы миокарда и толщины стенок предсердий и желудочков, что, в свою очередь, вызывает снижение возможности расслабления и увеличение жесткости сердечной мышцы. В результате это проявляется возникновением и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, накопленный в сердце амилоид препятствует проведению нервного импульса, что отражается в появлении нарушений ритма и проводимости. Циркулирующие мономеры свободных легких цепей и их последующие формы (олигомеры) обладают прямой кардиотоксичностью, вызывая каскад реакций в кардиомиоцитах, приводящих к лизосомальной дисфункции, ухудшению аутофагии, повреждению митохондрий. Все это в конечном итоге приводит к усилению апоптоза кардиомиоцитов и снижению сократимости миокарда. Главным проявлением кардиотоксичности является рост маркеров повреждения миокарда: NT-proBNP, BNP и тропонинов [7]. В настоящее время обсуждается третий механизм повреждения сердца при системном AL-амилоидозе — это избыточная активация кардиальных фибробластов, которая приводит к дополнительному фиброзу миокарда, что наряду с накоплением амилоидных фибрилл усугубляет сердечную дисфункцию [8].

В настоящем исследовании предпринята попытка проанализировать проявления кардиального AL-амилоидоза, а также оценить факторы, влияющие на прогноз и показатели выживаемости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа исследования

Всего в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова наблюдалось 219 пациентов с системным AL-амилоидозом. Критерием включения в исследование было наличие поражения сердца при AL-амилоидозе. В анализ включено 187 пациентов. Ввиду отсутствия части данных 64 пациента были исключены из анализа.

Все пациенты подписали информированное согласие на использование медицинской информации в научных целях. Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова от 24.04.2017 г. (протокол № 212) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Системный AL-амилоидоз диагностирован в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с января 2004 г. по июль 2023 г. в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы: подтверждение наличия клона опухолевых клеток, синтезирующих свободные легкие цепи к или λ , а также обнаружение амилоида в биоптате подкожного жира либо ткани органов [9].

Всем пациентам выполняли биопсию костного мозга с последующим иммунофенотипированием либо иммуногистохимическим подтверждением наличия опухолевого клона. Окрашивание конго красным использовали для обнаружения отложений амилоида. Иммуногистохимическое подтверждение AL-амилоидоза получено с использованием специфических антител к амилоиду легкой цепи к либо λ , а также к амилоиду А и амилоиду TTR (транстиретина).

Вовлечение сердца подтверждалось на основании обнаружения утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) более 12 мм или повышения уровня сердечных маркеров: сывороточного N-концевого натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) и высокочувствительных тропонинов I и T. Стадирование поражения сердца проводилось в соответствии с классификацией Mayo 2004 г. и Европейской системы 2015 г. [6, 9]. I стадия поражения сердца устанавливалась при NT-proBNP < 332 пг/мл, высокочувствительном тропонине T < 50 нг/л или тропонине I < 0,1 мкг/л; II стадия — при NT-proBNP \geq 332 пг/мл либо тропонине T \geq 50 нг/л (тропонине I \geq 0,1 мкг/л); IIIa стадия — при NT-proBNP \geq 332 пг/мл и тропонине T \geq 50 нг/л (тропонине I \geq 0,1 мкг/л); IIIb стадия — при NT-proBNP \geq 8500 пг/мл и тропонине T \geq 50 нг/л (тропонине I \geq 0,1 мкг/л).

Инструментальные и лабораторные исследования

Кардиологическое обследование включало инструментальные методы оценки, такие как эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ с датчиком давления, а также лабораторные методы: измерение уровня NT-proBNP, тропонинов I и T, определение наличия ХСН и класса по системе Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). С учетом особенностей течения ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с AL-амилоидозом для более достоверной оценки поражения сердца использовался индекс ударного объема (ИУО). Это

Таблица 1. Характеристика пациентов с AL-амилоидозом ($n = 123$)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол	
Мужчины	61 (49,6)
Женщины	62 (50,4)
Медиана (диапазон) возраста, лет	61 (34–85)
Вовлеченная свободная легкая цепь	
κ	31 (25,0)
λ	92 (72,4)
Стадирование по Mayo 2004 г./Европейской системе 2015 г.	
I	17 (13,8)
II	62 (50,4)
IIIa	22 (17,9)
IIIb	22 (17,9)
Стадия поражения почек	
I	22 (20,2)
II	57 (52,3)
III	30 (27,5)
Диализ	18 (14,5)
Медиана (диапазон) плазматических клеток в костном мозге, %	
AL+, MM CRAB+	60 (48,7)
AL+, MM CRAB–	20 (16,2)
AL-амилоидоз без MM	41 (33,3)
AL+, лимфома	2 (1,8)
Медиана (диапазон) числа вовлеченных органов	3 (2–8)
Число вовлеченных органов ≥ 3	121 (82,1)
Поражение органов	
Сердце	123 (100)
Почки	109 (88,6)
Нервная система	76 (61,8)
Печень	53 (43,7)
Желудочно-кишечный тракт	30 (24,4)
Легкие	15 (12,2)
Лимфатические узлы	10 (5,3)
Язык	11 (8,9)
Надпочечники	3 (2,5)
Щитовидная железа	9 (13,4)
Другие	12 (9,7)
Медиана (диапазон) лабораторных показателей при постановке диагноза	
NT-proBNP, пг/мл	2471 (54–127 500)
СПБ, г/сут	6,7 (0–33,9)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	60,9 (0,128–117,0)

AL+, MM CRAB+ — сочетание AL-амилоидоза и активной MM; AL+, MM CRAB– — сочетание AL-амилоидоза и симптоматической MM без признаков CRAB-синдрома с числом плазматических клеток в костном мозге $> 10\%$; AL+, лимфома — сочетание AL-амилоидоза и неходжкинских лимфом; NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид B-типа; MM — множественная миелома; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СПБ — суточная потеря белка с мочой.

расчетный показатель отношения ударного объема (количества крови, выбрасываемого желудочком сердца в артериальную систему за одну систолу) к площади поверхности тела пациента.

Гематологический и кардиальный ответы оценивались с использованием текущих консенсусных критериев, разработанных для AL-амилоидоза [10–12].

С 2021 г. всем пациентам выполнялась оценка общей глобальной сократимости (ОГС) миокарда левого желудочка ($n = 64$).

Подробная характеристика 123 пациентов, включенных в настоящее исследование, представлена в

табл. 1. Медиана возраста составила 61 год (диапазон 34–85 лет). Большинство пациентов (72,4 %) имели клон клеток, продуцирующих легкую цепь λ. У 48,4 % пациентов ($n = 60$) зафиксировано сочетание системного AL-амилоидоза с активной множественной миеломой. У 16,1 % ($n = 20$) в костном мозге было более 10 % плазматических клеток, однако признаков CRAB-синдрома не отмечалось. У 1,8 % больных ($n = 2$) имел место AL-амилоидоз, связанный с IgM-секретирующими лимфопрлиферативными заболеваниями.

Статистический анализ

Для характеристики группы использовались методы описательной статистики. Сравнение логических переменных проводилось с помощью теста χ^2 . Для сравнения различий параметрических переменных в двух группах использовался тест Манна—Уитни, в трех и более группах — Краскела—Уоллиса. Для оценки выживаемости применяли метод Каплана—Мейера и логранговый тест. Для оценки кумулятивной частоты ответа использовался метод Грея, где конкурирующим риском была ранняя летальность.

Для статистического анализа использовались программные пакеты *r 4.3* и *SPSS 23.0*. Для всех тестов сравнения использовался показатель $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические особенности поражения сердца у пациентов с AL-амилоидозом

Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза AL-амилоидоза составила 9 мес. (диапазон 1–199,2 мес.). Поздняя диагностика (> 6 мес.) зафиксирована у 65,8 % пациентов, у 38,2 % больных диагноз поставлен более чем через год от первых проявлений болезни.

У 82,1 % пациентов имело место поражение 3 и более органов ($n = 102$). Преобладали больные с поражением почек (88,6 %), нервной системы (61,8 %) и печени (43,7 %). Медиана числа пораженных органов составила 3 (диапазон 2–8), 14,5 % пациентов ($n = 18$) с III стадией поражения почек нуждались в диализе. У 33,3 % пациентов ($n = 41$) отмечалась ортостатическая гипотензия вследствие тяжелого поражения автономной (вегетативной) нервной системы.

С I стадией поражения сердца было 13,8 % пациентов ($n = 17$), со II стадией — 50,4 % ($n = 62$), с IIIa — 17,9 % ($n = 22$) и с IIIb — 17,9 % ($n = 22$) по классификации Mayo 2004 г./Европейской системе стадирования 2015 г. [6, 9].

ХСН развилась у 65,9 % пациентов ($n = 81$), из них тяжелой степени (NYHA ≥ 3) — у 25,4 % ($n = 31$). У 90,2 % пациентов ($n = 81$), несмотря на наличие ХСН, отмечалась сохранная ФВЛЖ ($> 40\%$), среднее значение ФВЛЖ составило 59,6 % (диапазон 33–78 %). Тем не менее наблюдалось снижение средних показателей ФВЛЖ в зависимости от тяжести поражения сердца: при I стадии — 64,3 %, при II — 61,7 %, при IIIa — 57,5 %, при IIIb — 52,1 % ($p < 0,0001$) (рис. 1).

В отличие от ФВЛЖ индекс ударного объема (ИУО) левого желудочка был снижен (< 41 мл/м²) у 92,7 % пациентов ($n = 112$). Среднее значение ИУО составило

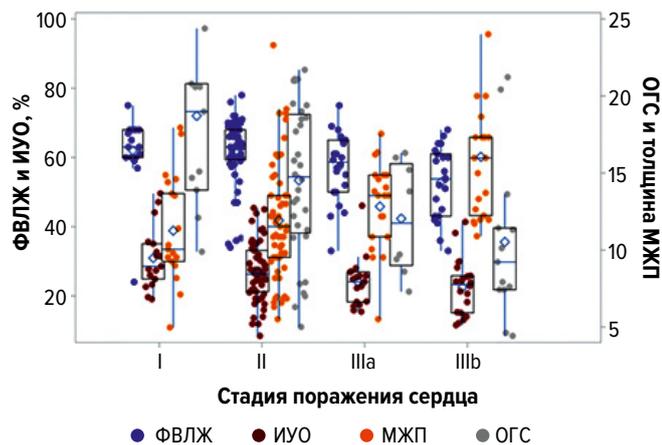


Рис. 1. Результаты эхокардиографии с режимом 2D-strain у пациентов с различными стадиями поражения сердца при AL-амилоидозе ($n = 123$)
 ИУО — индекс ударного объема; МЖП — межжелудочковая перегородка; ОГС — общая глобальная сократимость; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Fig. 1. The results of 2D-strain echocardiography in AL amyloidosis patients depending on different stages of cardiac involvement ($n = 123$)
 ИУО — stroke volume index; МЖП — interventricular septum; ОГС — total global strain; ФВЛЖ — left ventricular ejection fraction.

26,1 мл/м² (диапазон 8,3–49,5 мл/м²). ИУО снижался по мере увеличения стадии поражения сердца — 30,9, 26,8, 24,8 и 21,4 мл/м² при I, II, IIIa и IIIb стадиях соответственно ($p = 0,006$) (см. рис. 1).

Среднее значение толщины МЖП составило 15,4 мм (диапазон 9,6–26,0 мм). Толщина МЖП у больных с различными стадиями поражения сердца статистически значимо отличалась и соответствовала средним значениям 14,3, 14,8, 15,4 и 18,1 мм при I, II, IIIa и IIIb стадиях соответственно ($p < 0,0001$) (см. рис. 1). У части пациентов, несмотря на отсутствие утолщения МЖП, развилась ХСН.

ОГС миокарда левого желудочка была снижена ($< 20\%$) у 94,6 % пациентов, которым выполнялось это исследование. Среднее значение ОГС составило 13,8 % (диапазон 4,4–34,8 %). ОГС ухудшалась по мере увеличения стадии поражения сердца со средними значениями 17,8, 14,6, 13,1 и 9,6 % при I, II, IIIa и IIIb стадиях соответственно ($p = 0,007$) (см. рис. 1).

Нарушения ритма и проводимости сердца

В исследуемой группе пациентов по данным суточного мониторинга ЭКГ регистрировались различные нарушения ритма и проводимости.

Фибрилляция предсердий, как персистирующая, так и постоянная форма, была зафиксирована у 23 % пациентов ($n = 19$), наджелудочковая тахикардия — у 31,9 % ($n = 37$), наджелудочковые экстрасистолы — у 39,7 % ($n = 48$). Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 73,7 % больных ($n = 87$), желудочковая тахикардия — у 3,2 % ($n = 16$). Синоатриальная блокада зарегистрирована у 6,6 % пациентов ($n = 8$), атриоventрикулярная блокада — у 19,8 % ($n = 24$). Значимое удлинение интервала QT зафиксировано у 37,2 % пациентов ($n = 45$).

Синкопальные состояния, связанные с нарушениями ритма и проводимости сердца, возникли у 12,3 % пациентов ($n = 15$). Искусственный водитель ритма (ИВР) был установлен у 8 больных (6,5 %). Необходимость установки ИВР коррелировала с тяжестью поражения сердца.

Все виды аритмий наиболее часто встречались при IIIa и IIIb стадиях поражения сердца (рис. 2).

Сердечно-сосудистые события

Частота тромботических осложнений составила 13 % ($n = 16$); 11,4 % пациентов ($n = 14$) перенесли инфаркт миокарда, 5,7 % ($n = 7$) — острое нарушение мозгового кровообращения. Тромбы в предсердиях выявлены у 2 пациентов (1,6 %). Сердечно-сосудистые события практически не регистрировались у

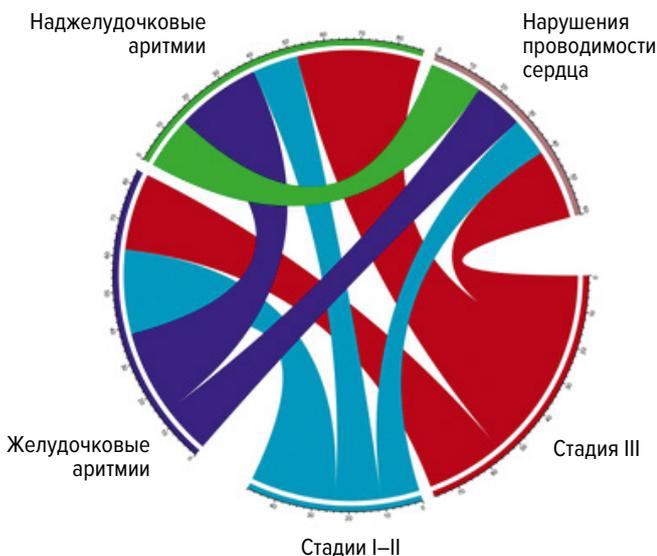


Рис. 2. Нарушения ритма и проводимости сердца при различных стадиях его поражения у пациентов с AL-амилоидозом ($n = 123$)

Fig. 2. Heart rhythm and conduction defects in AL amyloidosis patients depending on different stages of cardiac involvement ($n = 123$)

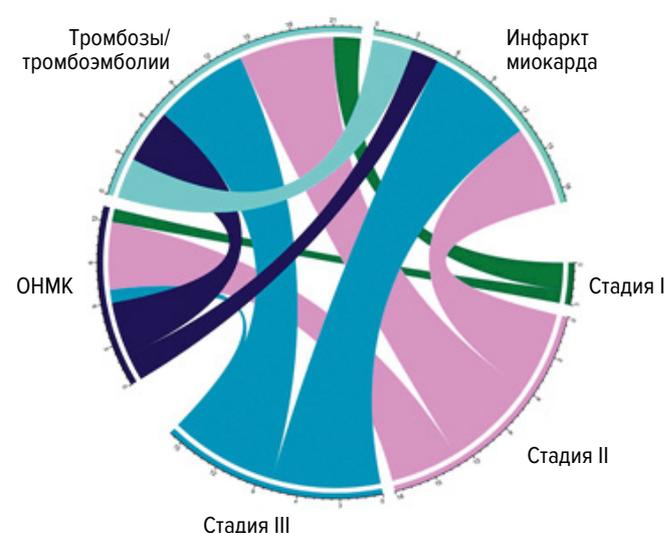


Рис. 3. Сердечно-сосудистые события при различных стадиях поражения сердца у пациентов с AL-амилоидозом ($n = 123$)
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Fig. 3. Cardiovascular events in AL amyloidosis patients with different stages of cardiac involvement ($n = 123$)
 ОНМК — acute cerebrovascular accident.

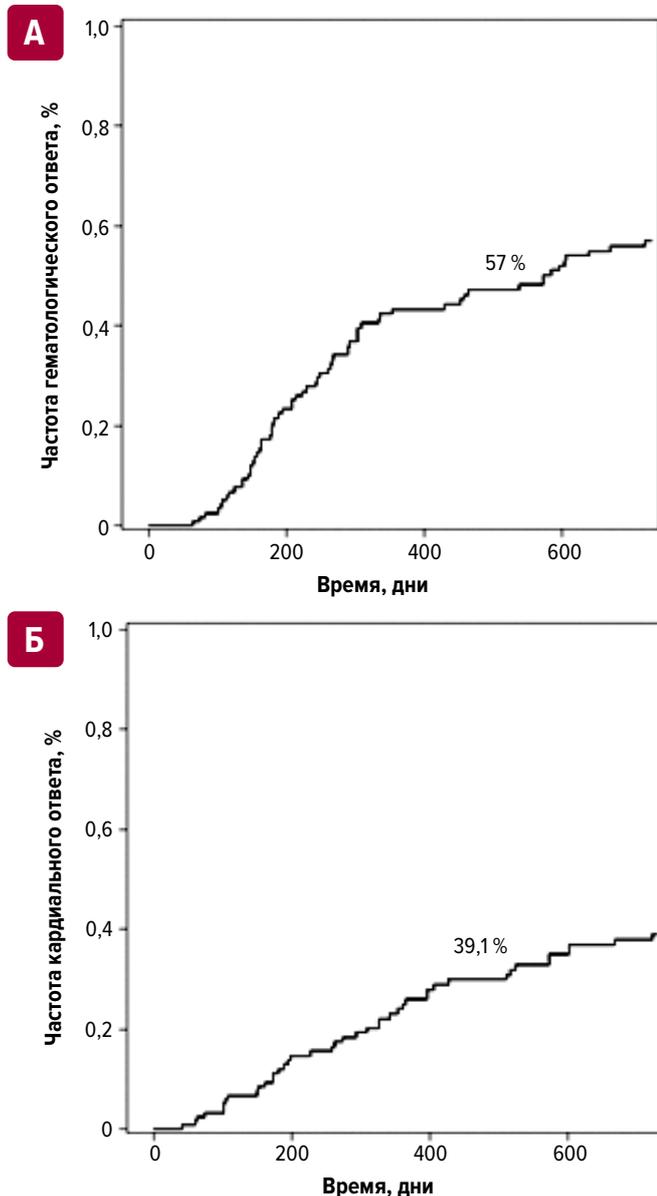


Рис. 4. Кумулятивная частота достижения (А) гематологического и (Б) кардиального ответов на срок 2 года у больных AL-амилоидозом с поражением сердца ($n = 123$)

Fig. 4. The cumulative incidence of (A) hematologic and (B) cardiac responses for 2 years in AL amyloidosis patients with cardiac involvement ($n = 123$)

пациентов с I стадией поражения сердца в отличие от группы с поздними стадиями (рис. 3).

Гематологический и органные ответы на лечение

2-летняя кумулятивная частота достижения гематологического ответа составила 57 % и не зависела от стадии поражения сердца. 2-летняя частота достижения кардиального ответа была 39,1 % (рис. 4). Показатель ранней летальности еще до достижения гематологического ответа составил 26,5 %, а до кардиального ответа — 29,9 %.

Отдаленные результаты лечения (выживаемость)

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 35,9 мес. (диапазон 0,6–211,2 мес.).

Общая 5-летняя выживаемость составила 62,6 %, выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения по основным органам — 39,3 %.

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа у больных AL-амилоидозом с поражением сердца

Фактор	Общая 5-летняя выживаемость (95% ДИ), %	<i>p</i>
Стадия поражения сердца		
I ($n = 17$)	92,8 (59,1–99,0)	0,0079 для I и II 0,0005 для I и IIIa 0,0007 для I и IIIb
II ($n = 62$)	50,5 (34,7–64,4)	
IIIa ($n = 22$)	28,8 (7,6–58,8)	
IIIb ($n = 22$)	27,6 (5,7–56,0)	
Инфаркт миокарда ($n = 14$)	14,3 (8,3–45,4)	0,020
Без такового ($n = 109$)	55,1 (43,3–65,5)	
XCH+ ($n = 81$)	37,7 (24,3–51,1)	0,0012
XCH- ($n = 42$)	73,6 (53,5–86,0)	
NYHA < 3 ($n = 92$)	57,9 (44,5–69,0)	0,0022
NYHA ≥ 3 ($n = 31$)	26,8 (9,7–47,5)	
NT-proBNP < 2500 пг/мл ($n = 64$)	74,7 (59,1–85,0)	< 0,001
NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл ($n = 59$)	23,5 (10,9–38,9)	
ФВЛЖ < 60 % ($n = 56$)	64 (49,0–75,6)	0,009
ФВЛЖ ≥ 60 % ($n = 65$)	29,6 (13,6–47,6)	
ИУО < 25 мл/м ² ($n = 57$)	68,2 (50,8–80,6)	0,006
ИУО ≥ 25 мл/м ² ($n = 58$)	36,2 (20,2–52,4)	
Синкопе в анамнезе		
Да ($n = 15$)	24,5 (4,1–53,5)	0,028
Нет ($n = 108$)	53,5 (41,2–64,3)	
Гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.)		
Да ($n = 42$)	43,9 (26,2–60,3)	0,047
Нет ($n = 81$)	54,7 (40,2–67,1)	
AL+, MM CRAB+ ($n = 59$)	36,7 (19,2–54,4)	0,017
AL+, MM CRAB- ($n = 18$)	41,2 (15,6–65,6)	
AL-амилоидоз без MM ($n = 40$)	68,6 (50,2–81,3)	
Гематологический ответ		
Достигнут ($n = 70$)	85,7 (66,0–90,0)	< 0,0001
Не достигнут ($n = 53$)	16,1 (6,0–33,0)	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AL+, MM CRAB+ — сочетание AL-амилоидоза и активной MM; AL+, MM CRAB- — сочетание AL-амилоидоза и симптоматической MM без признаков CRAB-синдрома с числом плазматических клеток в костном мозге > 10 %; NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид B-типа; NYHA — классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; ИУО — индекс ударного объема; MM — множественная миелома; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; XCH — хроническая сердечная недостаточность.

У пациентов с различными стадиями поражения сердца 5-летняя общая выживаемость составила 92,8, 50,5, 28,8 и 27,6 % при I, II, IIIa и IIIb стадиях соответственно ($p = 0,0042$).

По результатам однофакторного анализа помимо стадий поражения сердца предикторами неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости оказались параметры, подробно представленные в табл. 2. Факт достижения гематологического ответа оказывал положительное влияние на показатели общей выживаемости ($p < 0,0001$) (рис. 5).

В регрессионном анализе Кокса подтверждены три независимых предиктора неблагоприятного прогноза: уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл (отношение рисков [OR] 3,231; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,455–7,174; $p = 0,004$), ИУО < 25 мл/м² (OR 2,312; 95% ДИ 1,159–4,611; $p = 0,0174$), синкопе в анамнезе (OR 2,883; 95% ДИ 1,19–6,986; $p = 0,0191$).

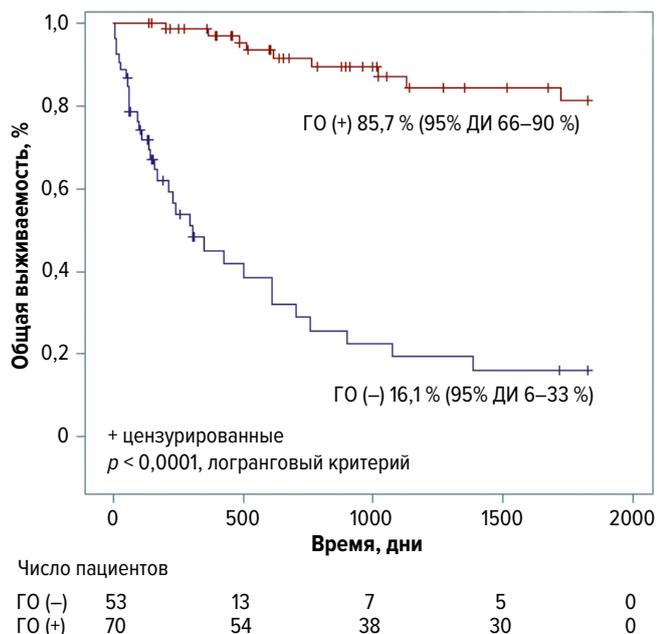


Рис. 5. Общая 5-летняя выживаемость в группах больных AL-амилоидозом с достигнутым гематологическим ответом ($n = 70$) и без такового ($n = 53$)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ГО — гематологический ответ.

Fig. 5. The overall 5-year survival in the groups of AL amyloidosis patients with ($n = 70$) and without hematologic response ($n = 53$)
95% ДИ — 95% confidence interval; ГО — hematologic response.

Достижение гематологического ответа на терапию положительно влияло на показатели выживаемости (ОР 0,073; 95% ДИ 0,033–0,162; $p < 0,0001$) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина системного AL-амилоидоза неспецифична, вследствие чего пациенты длительное время наблюдаются у смежных специалистов (терапевтов, кардиологов, нефрологов, неврологов) в зависимости от ведущих симптомов и тяжести их проявлений. Поздняя диагностика остается одной из главных проблем системного AL-амилоидоза, и наши

данные по времени до постановки диагноза полностью согласуются с мировой статистикой [13].

Раннее выявление AL-амилоидоза позволяет назначить лечение, которое может приостановить повреждение сердца и других органов, потенциально снижая риск внезапной сердечной смерти [14]. Кроме того, лечение позволяет достичь органный ответ и улучшить функцию сердца.

Поражение сердца при системном AL-амилоидозе определяется у около 70 % пациентов [15, 16], в нашем исследовании этот показатель оказался несколько выше и составил 85,3 %.

Биомаркеры повреждения сердца являются наиболее надежными предикторами прогноза при AL-амилоидозе [5, 6] и лежат в основе систем стадирования Mayo 2004 и 2012 гг. [6, 17]. В настоящем исследовании мы также подтвердили влияние стадии поражения сердца на общую выживаемость.

Утолщение МЖП, по нашим данным, согласуется с увеличением стадии поражения сердца и может быть первым тревожным сигналом кардиального амилоидоза [18]. Однако сердечная недостаточность может возникнуть и у пациентов с нормальной толщиной стенок сердца [19, 20]. Это объясняется кардиотоксичностью циркулирующих свободных легких цепей, вызывающей дисфункцию миокарда и увеличение сердечных биомаркеров. В нашем исследовании уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл был независимым предвестником неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости.

У пациентов с AL-амилоидозом, как правило, отмечается сохранная или умеренно сниженная ФВЛЖ, что может вводить в заблуждение гематолога [21]. Эхокардиография в режиме 2D-strain для оценки ОГС миокарда левого желудочка и расчет ИУО могут помочь в определении поражения сердца и его тяжести [22]. В настоящем исследовании показана корреляция между снижением показателей ОГС миокарда левого желудочка, ИУО и стадиями поражения сердца.

Аритмии у пациентов с кардиальным амилоидозом связаны с более высокой внутрибольничной летальностью. Руководствуясь собственным опытом, мы считаем, что выполнение суточного мониторинга ЭКГ с датчиком измерения АД является обязательным

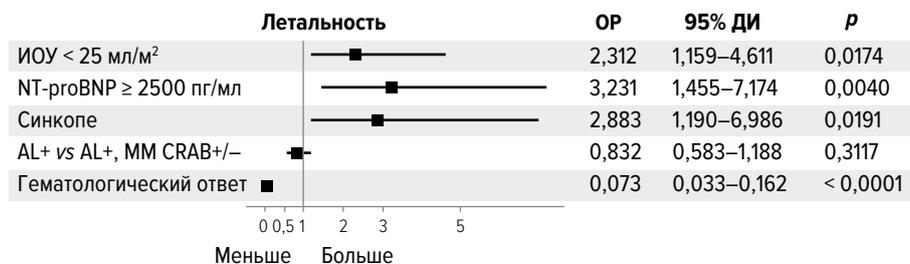


Рис. 6. Результаты многофакторного анализа у больных AL-амилоидозом с поражением сердца ($n = 123$)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AL+ — AL-амилоидоз; AL+, MM CRAB+/- — сочетание AL-амилоидоза с активной MM либо с симптоматической MM без признаков CRAB-синдрома с числом плазматических клеток в костном мозге > 10 %; NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид B-типа; ИУО — индекс ударного объема; MM — множественная миелома; ОР — отношение рисков.

Fig. 6. The results of multivariate analysis in AL amyloidosis patients with cardiac involvement ($n = 123$)
95% ДИ — 95% confidence interval; AL+ — AL amyloidosis; AL+, MM CRAB+/- — combination of AL amyloidosis with active MM or with symptomatic MM without CRAB syndrome signs with bone marrow plasma cell count > 10 %; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ИУО — stroke volume index; MM — multiple myeloma; ОР — hazard ratio.

диагностическим методом для выявления аритмий, нарушений проводимости и скрытой гипотензии.

По данным литературы, фибрилляция предсердий — наиболее частая аритмия при кардиальном амилоидозе и связана с повышенным риском тромботических событий, обострений ХСН и летального исхода. Трепетание предсердий и другие наджелудочковые тахикардии у пациентов также ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических событий [23], тогда как желудочковые аритмии имеют самый высокий риск внезапной сердечной смерти. У 33 % пациентов при аутопсии обнаруживаются внутрипредсердные тромбы [24].

В настоящем анализе, напротив, большую часть аритмий составляли желудочковые нарушения ритма, а на долю фибрилляции предсердий пришлось только 23 %, при этом тромбы в предсердиях зарегистрированы всего у 2 пациентов. Мы не отметили влияния на выживаемость отдельных видов аритмии. Вероятно, это связано с малым числом наблюдений и событий у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Блокада сердца — еще один тип аритмии, который возникает при амилоидозе с поражением сердца [25, 26]. Полная блокада сердца может привести к агональной брадикардии, синкопе или внезапной сердечной смерти. По нашим данным, наличие синкопальных состояний было независимым предиктором неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости. Данные о частоте имплантации ИВР у пациентов с кардиальным AL-амилоидозом практически отсутствуют. В небольшом клиническом исследовании ($n = 127$) частота установки ИВР составила 8,4 %, что ненамного превосходит наши данные [27]. До внедрения современных методов терапии ожидаемая продолжительность жизни пациентов с тяжелым кардиальным AL-амилоидозом не превышала 6 мес. В связи с этим такие дорогостоящие технологии, как имплантация кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора, представлялись нецелесообразными. К настоящему времени благодаря успехам терапии, согласно нашим данным, вероятная 5-летняя выживаемость пациентов с III стадией кардиального AL-амилоидоза составляет около 30 %. В связи с этим подходы к выбору кандидатов на инвазивные методы коррекции нарушений ритма сердца должны быть пересмотрены.

Описанные выше состояния не только обуславливают тяжесть поражения сердца, но и способствуют ранней летальности пациентов с системным AL-амилоидозом [28]. По результатам настоящего исследования 26,5 % пациентов умерли на ранних этапах, еще до достижения гематологического ответа на лечение. Достижение гематологического ответа является самым важным фактором благоприятного прогноза в отношении 5-летней общей выживаемости (85,7 vs 16,1 %; $p < 0,0001$).

дефибриллятора, адекватная кардиальная терапия (в соответствии с рекомендациями, разработанными для пациентов с AL-амилоидозом) позволят снизить риск ранней кардиальной летальности и повысить шанс на достижение гематологического ответа и улучшение показателей выживаемости.

УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. The authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева.

Сбор и обработка данных: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева, М.В. Черноус, К.А. Новицкая, М.А. Городнова, А.В. Яковлева, Д.К. Ламден, А.Г. Смирнова, И.С. Моисеев.

Предоставление материалов исследования:

О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева.

Анализ и интерпретация данных: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева, И.С. Моисеев, В.А. Ионин, А.М. Ананьин, М.А. Городнова.

Подготовка рукописи: О.В. Пирогова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: O.V. Pirogova, O.V. Kudyasheva.

Data collection and processing: O.V. Pirogova, O.V. Kudyasheva, M.V. Chernous, K.A. Novitskaya, M.A. Gorodnova, A.V. Yakovleva, D.K. Lamden, A.G. Smirnova, I.S. Moiseev.

Research materials provision: O.V. Pirogova, O.V. Kudyasheva.

Data analysis and interpretation: O.V. Pirogova, O.V. Kudyasheva, I.S. Moiseev, V.A. Ionin, A.M. Ananin, M.A. Gorodnova.

Manuscript writing: O.V. Pirogova.

Final approval of manuscript: all authors.

Administrative support: I.S. Moiseev, A.D. Kulagin.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка поражения сердца при системном AL-амилоидозе в дебюте заболевания, своевременная имплантация кардиостимулятора или кардиовертера-

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 24.04.2017 г. (протокол № 212).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg 24.04.2017 (protocol #212).

БЛАГОДАРНОСТИ. Авторы благодарят благотворительный фонд помощи онкологическим больным AdVita («Ради жизни») за помощь в приобретении реактивов для определения свободных легких цепей, необходимых для оценки гематологических ответов, а также клинику НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова за длительную продуктивную совместную работу по диагностике и лечению пациентов с системным AL-амилоидозом.

ACKNOWLEDGMENTS. The authors thank charity foundation AdVita for support in purchasing chemical agents for determining free light chains which are indispensable for hematologic response assessment, and also the Scientific Research Institute of Nephrology of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg for a long-term productive joint work on diagnosis and treatment of patients with systemic AL amyloidosis.

ORCID

О.В. Пирогова — https://orcid.org/0000-0003-4223-764X
О.В. Кудяшева — https://orcid.org/0000-0001-5517-7741
М.В. Черноус — https://orcid.org/0009-0008-5910-8311
М.А. Городнова — https://orcid.org/0009-0000-9982-1420
Д.К. Ламден — https://orcid.org/0009-0004-4384-6150
К.А. Новицкая — https://orcid.org/0009-0000-7770-205X
А.Г. Смирнова — https://orcid.org/0000-0002-1881-3910
А.В. Яковлева — https://orcid.org/0000-0001-6663-7045
В.А. Ионин — https://orcid.org/0000-0001-7293-1144
А.М. Ананьин — https://orcid.org/0000-0002-6082-0751
И.С. Моисеев — https://orcid.org/0000-0002-4332-0114
А.Д. Кулагин — https://orcid.org/0000-0002-9589-4136

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010;17(3–4):101–4. doi: 10.3109/13506129.2010.526812.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–22. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263.
- Comenzo RL How I treat amyloidosis. *Blood*. 2009;114(15):3147–57. doi: 10.1182/blood-2009-04-202879.

- Absmeier RM, Rottenbacher GJ, Svilenov HL, et al. Antibodies gone bad—the molecular mechanism of light chain amyloidosis. *FEBS J*. 2023;290(6):1398–419. doi: 10.1111/febs.16390.
- Merlini G, Lousada I, Ando Y, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. *Leukemia*. 2016;30(10):1979–86. doi: 10.1038/leu.2016.191.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751–7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
- Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*. 2021;128(10):1554–75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318187.
- Dorbala S. Fibroblast Activation: A Novel Mechanism of Heart Failure in Light Chain Cardiac Amyloidosis? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(11):1971–3. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.08.019.
- Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420–7. doi: 10.1182/blood-2012-12-473066.
- Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood*. 2017;130(5):632–42. doi: 10.1182/blood-2017-02-767475.
- Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood*. 2017;130(5):625–31. doi: 10.1182/blood-2017-02-767467.
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541–9. doi: 10.1200/JCO.2011.377614.
- Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920–8. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0.
- Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155–62. doi: 10.1007/s10741-014-9464-5.
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325–32. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010.
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(11):1195–211. doi: 10.1586/14779072.2015.1093936.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989–95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
- Gertz MA, Grogan M, Kyle RA, Tajik AJ. Endomyocardial biopsy-proven light chain amyloidosis (AL) without echocardiographic features of infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;80(1):93–5.
- Suresh R, Grogan M, Maleszewski JJ, et al. Advanced cardiac amyloidosis associated with normal interventricular septal thickness: an uncommon presentation of infiltrative cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):440–7. doi: 10.1016/j.echo.2013.12.010.
- Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528–40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
- Buss SJ, Emami M, Mereles DJ, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1067–76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.043.
- Thakkar S, Patel HP, Chowdhury M, et al. Impact of Arrhythmias on Hospitalizations in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2021;143:125–30. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.024.
- Ashraf I, Peck MM, Maram R, et al. Association of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis and Cardiac Sarcoidosis. *Cureus*. 2020;12(8):e9842. doi: 10.7759/cureus.9842.
- Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351–61. doi: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. 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):1554–68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
- Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1227–36. doi: 10.1002/ehfj.2533.
- Staron A, Zheng L, Doros G, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):139. doi: 10.1038/s41408-021-00529-w.