

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 19.12.2023

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ.

Пирогова О.В.¹, Кудяшева О.В.¹, Черноус М.В.¹, Городнова М.А.², Ламден Д.К.¹, Новицкая К.А.¹, Смирнова А.Г.¹, Яковлева А.В.², Ионин В.А.³, Ананьин А.М.³, Моисеев И.С.¹, Кулагин А.Д.¹

1. Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова.

2. Отделение лабораторной диагностики. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова.

3. Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова.

Для переписки: Пирогова О.В. к.м.н, старший научный сотрудник, врач отделения трансплантации костного мозга для взрослых. ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022, тел +7(921)4419016, e-mail: bmt.myeloma@gmail.com, dr.pirogova@gmail.com.

Реферат.

Введение.

Сердце является основным органом-мишенью при системном AL-амилоидозе. Клинические особенности и прогноз при системном AL-амилоидозе с поражением сердца недостаточно изучены и требуют мультидисциплинарного подхода.

Цель:

Проанализировать проявления сердечного AL-амилоидоза, оценить факторы, влияющие на прогноз и результаты выживаемости.

Материалы и методы.

В анализ включены 123 пациента с системным AL-амилоидозом и поражением сердца, наблюдавшиеся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2004-2023 гг.

Результаты.

Поражение сердца I, II, IIIa и IIIb стадии установлено у 13,8%, 50,4%, 17,9% и 17,9% пациентов соответственно. Хроническая сердечная недостаточность развилась у 65,9%, тяжелой степени - у 25,4%. Большинство (90,2%) пациентов, несмотря на наличие ХСН, имели сохрannую фракцию выброса левого желудочка (ФВ) (>40%), среднее значение

составило 59,6% (33-78). Индекс ударного объема левого желудочка (ИУО) был ниже нормы (<41 мл/м²) у 92,7% пациентов, среднее значение составило 26,1 мл/м² (8,3-49,5). Снижение ИУО было связано со стадией поражения сердца: 30,9, 26,8, 24,8 и 21,4 мл/м² для стадий I, II, IIIa и IIIb соответственно (p=0,006). Общий глобальный стрейн (ОГС) был повышен > -20% у 94,6% пациентов, среднее значение ОГС составило -13,8% (от -34,8 до -4,4). Продольная деформация ухудшалась с увеличением стадии поражения сердца со средними значениями -17,8%, -14,6%, -13,1% и -9,6% для стадий I, II, IIIa и IIIb соответственно (p=0,007).

Фибрилляция предсердий была зафиксирована у 23%, наджелудочковая тахикардия – у 31,9%, наджелудочковые экстрасистолы – у 39,7% пациентов. Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 73,7%, желудочковая тахикардия – у 13,2% пациентов. Синоатриальная блокада зарегистрирована у 6,6%, атрио-вентрикулярная блокада – у 19,8% пациентов. Синкопальные состояния возникли у 12,3% пациентов. Искусственный водитель ритма (ИВР) был установлен 8 пациентам. Необходимость установки ИВР коррелировала с тяжестью поражения сердца (p=0,003). Частота тромбоэмболических осложнений составила 13%: инфаркт миокарда - 11,4%, острое нарушение мозгового кровообращения - 5,7%. Тромбы в предсердиях выявлены у 2 пациентов (1,6%).

Кумулятивная частота достижения гематологического ответа в течение 2 лет составила 56,96% и не зависела от стадии поражения сердца (p>0,05). Двухлетняя частота достижения кардиального ответа составила 39,1%. До развития гематологического и кардиального ответа погибли 26,5% и 29,9% пациентов, соответственно.

Общая выживаемость в течение 5 лет составила 62,6%, выживаемость без гематологического прогрессирования и ухудшения по основным органам - 39,3%. В регрессионном анализе Кокса подтверждены 3 независимых предиктора неблагоприятного исхода: уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл (ОР 3,231, 95% ДИ, 1,455-7,144, p=0,004), индекс ударного объема < 25 (ОР 2,312, 95% ДИ, 1,159-4,611, p=0,0174), синкопе в анамнезе (ОР 2,883, 95% ДИ, 1,19-6,986, p=0,0191). Развитие гематологического ответа на терапию положительно влияло на результаты выживаемости (ОР 0,073, 95% ДИ, 0,033-0,162, p<0,0001).

Заключение.

Всесторонняя оценка поражения сердца при AL-амилоидозе в дебюте заболевания, адекватная кардиальная терапия могут снизить риск ранней летальности вследствие сердечных причин, а значит повысить шанс достижения гематологического ответа и выживаемости.

THE EFFECT ON THE PROGNOSIS OF HEART INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AL-AMYLOIDOSIS.

Pirogova O.V.¹, Kudyasheva O.V.¹., Chernous M.V.¹, Gorodnova M.A.², Lamden D.K.¹, Novitskaya K.A.¹, Smirnova A.G.¹, Yakovleva A.V.², Ionin V.A.³, Ananjin A.M.³, Moiseev I.S.¹, Kulagin A.D.¹.

1. RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation.

2. Department of laboratory diagnostics. Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation.

3. Department of Faculty Therapy. Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation.

For correspondence: Pirogova O.V. Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Physician at the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults. st. Leo Tolstoy, 6/8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022, phone +7(921)4419016, e-mail: bmt.myeloma@gmail.com, dr.pirogova@gmail.com.

Abstract.

Introduction.

The heart is the main target organ in systemic AL amyloidosis. The clinical features and prognosis of systemic AL amyloidosis with cardiac involvement are not well understood and require a multidisciplinary approach.

Materials and methods.

The analysis included 123 patients with heart damage due to systemic AL amyloidosis, identified since January 2004 until July 2023 at the RM Gorbacheva Research Institute.

Results.

Stage I, II, IIIa and IIIb heart disease was detected in 13.8%, 50.4%, 17.9% and 17.9% of patients, respectively.

Chronic heart failure (CHF) developed in 65.9%, of which severe degree - in 25.4% of patients. 90.2% of patients, despite the presence of CHF, had preserved left ventricular ejection fraction (EF) (>40%), the average value for EF was 59.6% (33 - 78%).

The left ventricular stroke volume index (LVSI) was reduced (<41 ml/m²) in 92.7% of patients, the average value for LVSI was 26.1 ml/m² (8.3 - 49.5). LVSI decreased depending on the stage of cardiac damage: 30.9 ml/m², 26.8 ml/m², 24.8 ml/m² and 21.4 ml/m² for stages I, II, IIIa and IIIb, respectively (p = 0.006).

The total global strain (GS) was increased > -20% in 94.6% of patients, the average GS was -13.8% (from -34.8% to -4.4%). Longitudinal strain worsened with increasing cardiac stage with a mean of -17.8%, -14.6%, -13.1% and -9.6% for stages I, II, IIIa and IIIb, respectively (p=0.007).

Atrial fibrillation was recorded in 23%, supraventricular tachycardia - in 31.9%, supraventricular extrasystoles - in 39.7% of patients. Ventricular extrasystole was observed in 73.7%, ventricular tachycardia - in 13.2% of patients. Sinoatrial block was registered in 6.6%, atrioventricular block - in 19.8% of patients.

Syncope occurred in 12.3% of patients. An artificial cardiac pacemaker (APM) was installed in 8 patients. The need to install an APM correlated with the severity of cardiac damage (p=0.003).

The incidence of thromboembolic complications was 13%, 11.4% of patients suffered myocardial infarction, 5.7% suffered acute cerebrovascular accident. Thrombi in the atria were detected in 2 patients (1.6%).

The 2-year cumulative rate of achieving hematological response was 56.96% and did not depend on the stage of cardiac damage (p>0.05). The 2-year cardiac response rate was 39.1%. 26.5% of patients died before a hematological response was achieved and 29.9% died before a cardiac response was achieved.

5-year overall survival was 62.6%, survival without hematological progression and deterioration in major organs was 39.3%.

Cox regression analysis confirmed 3 independent predictors of unfavorable outcome: NT-proBNP level \geq 2500 pg/ml (RR=3.231, 95%CI 1.455-7.144, p=0.004), stroke volume index <25 (RR=2.312, 95%CI 1.159-4.611, p=0.0174), history of syncope (RR=2.883, 95%CI 1.19-6.986, p=0.0191). The development of hematological response to therapy had a positive effect on survival outcomes (HR 0.073, 95% CI, 0.033-0.162, p < 0.0001).

Conclusion.

A comprehensive assessment of cardiac damage in AL amyloidosis at the onset of the disease and adequate cardiac therapy can reduce the risk of early mortality due to cardiac causes, and therefore increase the chance of achieving a hematological response and survival.

Введение.

Амилоидозы – группа заболеваний, в основе патогенеза которых лежит неправильное складывание белка в пространстве, что приводит к образованию фибриллярных депозитов, которые откладываются в различных органах, вызывая патологию. В настоящее время идентифицировано более 60 белков, способных агрегироваться в фибриллы амилоида, более 30 из них вызывают патологию у человека [1,2].

AL-амилоидоз – самый частый вариант системного амилоидоза. Для возникновения заболевания необходимо несколько условий, главными из которых являются, наличие небольшого опухолевого клона, как правило, это клон плазматических клеток, который синтезирует термодинамически и кинетически нестабильные димеры легких цепей. У 4% пациентов клон может быть представлен лимфоцитами. Кинетическая нестабильность легких цепей приводит к тому, что под действием протеаз димеры легких цепей 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 различных пациентов, связано это со специфическими мутациями в варибельном домене легкой цепи, которые отвечают за тропность к определенным органам [4].

Объединяющим фактором для всех пациентов является зависимость прогноза от стадии поражения сердца. Чем тяжелее стадия поражения сердца, тем хуже прогноз в отношении выживаемости [5,6].

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

Накопление амилоида в сердце приводит к увеличению массы миокарда и толщины стенок, что в свою очередь вызывает снижение возможности расслабления и увеличение жесткости сердечной мышцы, в результате это проявляется возникновением и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Также накопленный 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, что в конечном счете приводит к усилению апоптоза кардиомиоцитов и снижению сократимости сердца. 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 нашей работе мы попытались проанализировать проявления сердечного AL-амилоидоза, оценить факторы, влияющие на прогноз и результаты выживаемости.

Материалы и методы.

Группа исследования.

Всего в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. 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 (85,3%). Ввиду отсутствия части данных, 64 пациента были исключены из анализа.

Все пациенты подписали информированное согласие на использование медицинской информации в научных целях. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией.

Системный AL-амилоидоз был установлен в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с января 2004г. по июль 2023г. на основании рекомендаций Международной рабочей группы: подтверждение наличия опухолевого клона, синтезирующего свободные легкие цепи каппа или лямбда, а также, обнаружение амилоида в биоптате подкожного жира, либо в других органах [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 каппа и лямбда, а также к амилоиду А и амилоиду ТТR.

Вовлечение сердца выставлялось на основании обнаружения утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) более 12мм или повышения сердечных маркеров – сывороточного N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа и высокочувствительных тропонинов I и Т. Стадирование поражения сердца проводили по классификации Mayo 2004/Европейской системе стадирования (таблица 1) [6,9].

Таблица 1. Стадии поражения сердца по Mayo 2004/Европейской системе стадирования.

	Тропонин Т	NT-proBNP,	Стадия
Mayo 2004/Европейская система стадирования	>0.035 мкг/л	>332 нг/л	I = норма II = 1↑ III = 2↑
Для IIIb стадии		>8500 нг/л	

Инструментальные и лабораторные исследования.

Кардиологическое обследование включало инструментальные методы оценки, такие как эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы с датчиком давления, лабораторные методы: измерение уровня NT-proBNP, тропонинов I/ Т, а также определение наличия хронической сердечной недостаточности и стадии по Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA). С учетом особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у пациентов с AL-амилоидозом, для более точной оценки поражения сердца использовался индекс ударного объема – расчетный показатель отношения ударного объема – количество крови, выбрасываемого желудочком сердца в артериальную систему за одну систолу к площади поверхности тела.

Гематологический ответ, а также ответ по сердцу оценивались с использованием текущих консенсусных критериев для AL-амилоидоза [10-12].

С 2021г. всем пациентам выполнялась оценка глобальной продольной деформации (стрейна) левого желудочка (n=64).

Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст составил 61,5 лет (диапазон 34,3 – 85,6 лет). Большинство пациентов (72,4%) имели клон, продуцирующий легкую цепь, лямбда. 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 без признаков CRAB-синдрома, 4% пациентов (n=5) имели IgM AL-амилоидоз.

Таблица 1. Характеристика пациентов

	N=123
Пол, n (%)	
Мужчины	61 (49,6)
Женщины	62 (50,4)
Возраст, медиана (диапазон)	61,5 (34,3 – 85,6)
Задействованная свободная легкая цепь, n (%)	
Каппа	31 (25)
Лямбда	92 (72,4)

Стадирование Mayo 2004/Европейская система стадирования, n (%)	
I	17 (13,8)
II	62 (50,4)
IIIa	22 (17,9)
IIIb	22 (17,9)
Стадии поражения почек, n=109 (%)	
I	22 (20,2)
II	57 (52,3)
III	30 (27,5)
Диализ, n (%)	18 (14,5)
Плазматические клетки в костном мозге (%), медиана (диапазон)	8 (1-56)
Пациенты с $\geq 10\%$ плазматических клеток без множественной миеломы, n (%)	20 (16,1)
Пациенты с множественной миеломой, n (%)	60 (48,4)
Количество вовлеченных органов, медиана (диапазон)	3 (2-8)
Количество вовлеченных органов ≥ 3 , n (%)	121 (82,1%)
Поражение органов, n (%)	
Сердце	123 (100)
Почка	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)
Лабораторные показатели при постановке диагноза	
NT-proBNP (пг/мл), медиана (диапазон)	2471 (54 - 127500)
СПБ (г/24ч)	6,7 (0-33.9)
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	60,9 (0,128-117)

NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа, СПБ – суточная потеря белка с мочой, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Статистический анализ.

Для характеристики группы использовались описательные статистики. Сравнение логических переменных проводилось тестом хи-квадрат, для сравнения различий параметрических переменных в двух группах использовался тест Манна-Уитни, в трех и более группах – Краскела – Уолмиса. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Мейера и лог-ранг тест. Для оценки кумулятивной частоты ответа использовался метод Грея, где конкурирующим рискам была ранняя летальность.

Для статистического анализа использовались программные пакеты r 4.3 и SPSS 23.0. Для всех тестов сравнения использовалась достоверность 0.05.

Результаты.

Характеристики поражения сердца у пациентов с AL-амилоидозом.

Медиана времени от момента появления первых симптомов до диагноза составила 9 мес (1-199,2). Поздняя диагностика (более 6 мес) зафиксирована у 65,8% пациентов, у 38,2% пациентов диагноз установлен более чем через год от первых проявлений болезни.

82,1% пациентов имели поражение 3 и более органов (n=102), преобладали пациенты с вовлечением почек (88,6%), нервной системы (61,8%) и печени (43,7%). Медиана количества пораженных органов составила 3 (2-8), 14,5% пациентов (n=18) с III стадией поражения почек нуждались в диализе. 33,3% пациентов (n=41) имели ортостатическую гипотензию в следствие тяжелого поражения автономной нервной системы.

13,8% пациентов (n=17) отнесены к I стадии поражения сердца, 50,4% (n=62) – ко II стадии, 17,9% (n=22) – к IIIa стадии и 17,9% (n=22) к IIIb стадии по классификации Mayo 2004/Европейской системе стадирования [6,9].

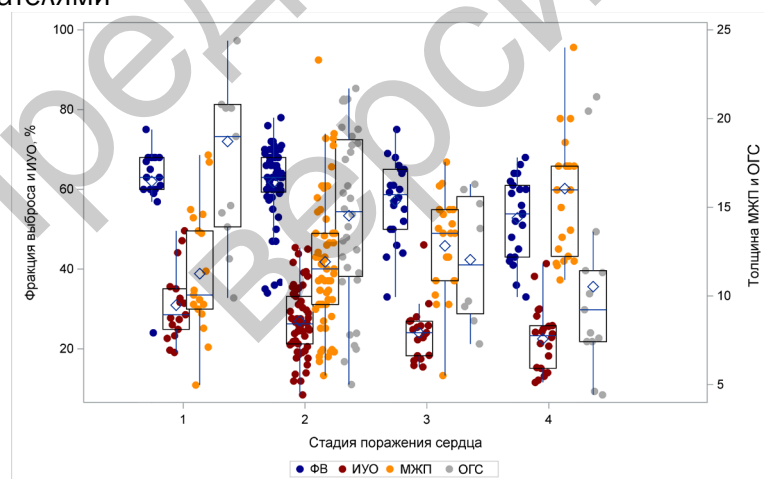
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развилась у 65,9% пациентов (n=81), из них тяжелой степени (NYHA ≥ 3) у 25,4% пациентов (n=31). 90,2% пациентов (n=81) не смотря на наличие ХСН имели сохранную фракцию выброса левого желудочка (ФВ) (>40%), среднее значение для ФВ составило 59,6% (33 – 78). Тем не менее, наблюдалось снижение средних показателей ФВ 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) (рисунок 1).

В отличие от ФВ, индекс ударного объема левого желудочка (ИУО) был снижен (<41 мл/м²) у 92,7% пациентов (n=112), среднее значение для ИУО составило 26,1 мл/м² (8,3 – 49,5). ИУО снижался в зависимости от стадии поражения сердца 30,9 мл/м², 26,8 мл/м², 24,8 мл/м² и 21,4 мл/м² для стадий I, II, IIIa и IIIb соответственно (p=0,006) (рисунок 1).

Среднее значение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) составило 15,4 мм (9,6-26). Распределение толщины МЖП между стадиями поражения сердца статистически достоверно отличалось и соответствовало средним значениям 14,3, 14,8, 15,4 и 18,1 мм, для стадий I, II, IIIa и IIIb (p<0,0001) (рисунок 1). У части пациентов, не смотря на отсутствие утолщения МЖП, развилась ХСН.

Общий глобальный стрейн был повышен > -20% у 94,6% пациентов, которым выполнялось это исследование, среднее значение общего глобального стрейна составило -13,8% (от -34,8% до -4,4%). Продольная деформация ухудшалась с увеличением стадии поражения сердца со средним значением -17,8%, -14,6%, -13,1% и -9,6% для стадий I, II, IIIa и IIIb соответственно (p=0,007) (рисунок 1).

Рисунок 1. Взаимосвязь между стадиями поражения сердца и эхографическими показателями



МЖП – межжелудочковая перегородка, ФВ – фракция выброса, ОГС – общий глобальный стрейн, ИУО – индекс ударного объема

Нарушения ритма и проводимости.

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

Фибрилляция предсердий, как персистирующая, так и постоянная формы, 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% (n=87), желудочковая тахикардия – у 13,2% пациентов (n=16).

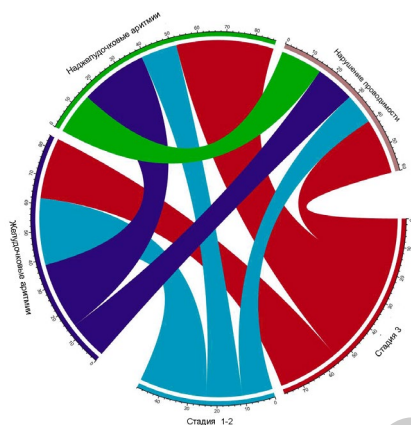
Синоатриальная блокада зарегистрирована у 6,6% (n=8), атрио-вентрикулярная блокада – у 19,8% (n=24) пациентов.

Удлинение интервала QT зафиксировано у 37,2% (n=45) пациентов.

Синкопальные состояния, связанные с нарушениями ритма и проводимости возникли у 12,3% пациентов (n=15). Искусственный водитель ритма (ИВР) был установлен 8 пациентам (6,5%). Необходимость установки ИВР коррелировала с тяжестью поражения сердца (p=0,003).

Все виды аритмий наиболее часто встречались при 3 (А и Б) стадии поражения сердца (рисунок 2).

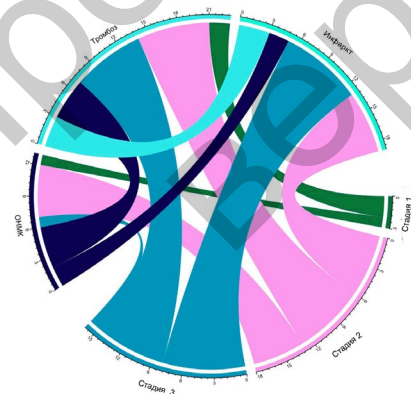
Рисунок 2. Взаимосвязь стадий поражения сердца и нарушений ритма и проводимости.



Сердечно-сосудистые события.

Частота тромбоэмболических 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 возникали у пациентов с 1 стадией поражения сердца в отличие от пациентов с продвинутыми стадиями (рисунок 3)

Рисунок 3. Взаимосвязь между стадией поражения сердца и развитием сердечно-сосудистых событий.

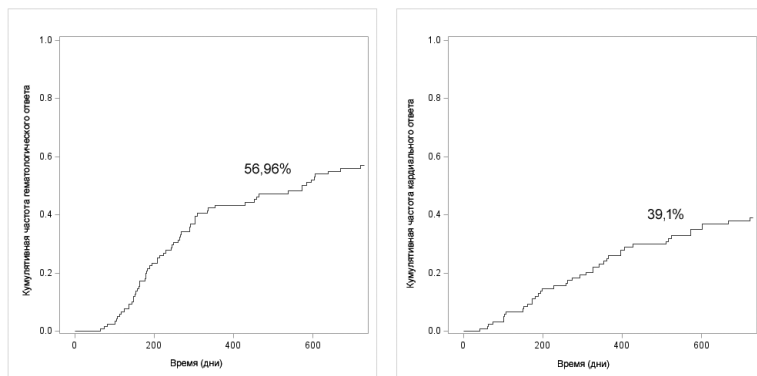


Гематологический и органный ответы.

2-летняя кумулятивная частота достижения гематологического ответа составила 56,96% и не зависела от стадии поражения сердца (p>0,05). 2-летняя частота достижения кардиального ответа составила 39,1% (рисунок 4).

26,5% пациентов погибли, не успев достичь гематологического ответа и 29,9% погибли, не развив кардиальный ответ.

Рисунок 4. Кумулятивная частота достижения гематологического и кардиального ответов.



Выживаемость.

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

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

В зависимости от стадии поражения сердца 5-летняя общая выживаемость составила 94,1%, 61,3%, 54,5% и 50%, для I,II,IIIa и IIIb стадий соответственно (p=0,0042).

В однофакторном анализе, помимо стадии поражения сердца, предикторами плохой выживаемости были перенесенный инфаркт миокарда (38,5% против 65,4%, p=0,02), наличие хронической сердечной недостаточности (53,1% против 80,9%, p=0,0012), особенно, если NYHA ≥ 3 (45,16% против 68,13%, p=0,0022), уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл (42,4% против 81,25%, p<0,001), фракция выброса левого желудочка < 60% (53,6% против 70,8%, p=0,009), индекс ударного объема < 25 (54,4% против 77,6%, p=0,006), синкопе в анамнезе (46,6% против 64,5%, p=0,03), гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм.рт.ст.) (52,4% против 67,9%, p=0,047), наличие множественной миеломы или >10% плазматических клеток в костном мозге против изолированного системного AL-амилоидоза (60% против 55% против 70,7%, p=0,03), отсутствие гематологического ответа (26,1% против 85,7%, p<0,0001) (таблица 2), (рисунок 5).

Рисунок 5. Общая выживаемость в зависимости от достижения гематологического ответа

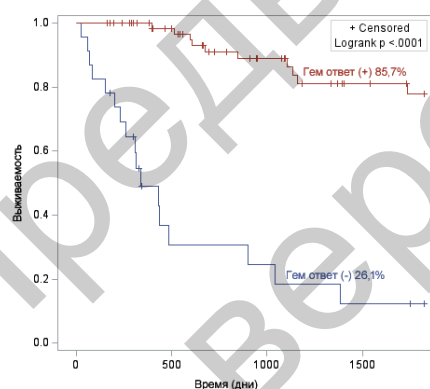


Таблица 2. Однофакторный анализ общей выживаемости

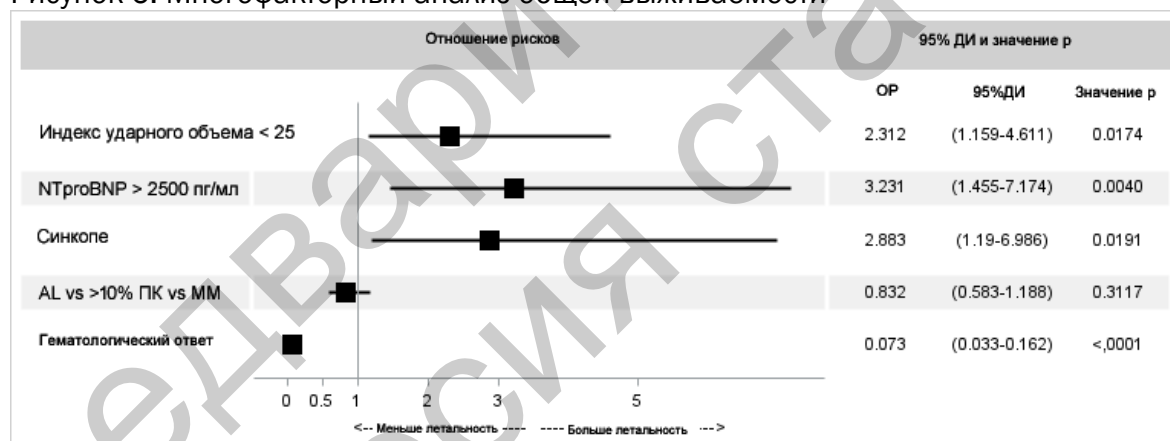
Фактор	Общая выживаемость	p
Стадия поражения сердца I,II,IIIa и IIIb	94,1%, 61,3%, 54,5% и 50%	0,0042
Инфаркт миокарда	38,5% против 65,4%	0,02
Наличие хронической сердечной недостаточности	53,1% против 80,9%	0,0012
NYHA ≥ 3	45,16% против 68,13%	0,0022
NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл	42,4% против 81,25%	<0,001

Фракция выброса левого желудочка < 60%	53,6% против 70,8%	0,009
Индекс ударного объема < 25	54,4% против 77,6%	0,006
Синкопе в анамнезе	46,6% против 64,5%	0,003
Гипотензия (систолическое артериальное давление <90 мм.рт.ст.)	52,4% против 67,9%	0,047
Наличие множественной миеломы или >10% плазматических клеток в костном мозге против изолированного системного AL-амилоидоза	60% против 55% против 70,7%	0,003
Отсутствие гематологического ответа	26,1% против 85,7%	<0,0001

NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа, NYHA – стадия сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца

В регрессионном анализе Кокса подтверждены 3 независимых предиктора неблагоприятного исхода: уровень NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл (OR=3,231, 95%ДИ 1,455-7,144, $p=0,004$), индекс ударного объема < 25 (OR=2,312, 95%ДИ 1,159-4,611, $p=0,0174$), синкопе в анамнезе (OR=2,883, 95%ДИ 1,19-6,986, $p=0,0191$). Развитие гематологического ответа на терапию положительно влияло на результаты выживаемости (OR 0,073, 95% ДИ, 0,033-0,162, $p<0,0001$) (рисунок 6.).

Рисунок 6. Многофакторный анализ общей выживаемости



NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа, AL – AL амилоидоз, >10ПК – пациенты с AL-амилоидозом с >10% плазматических клеток в костном мозге, MM – пациенты с множественной миеломой

Дискуссия.

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 позволяет назначить лечение, которое может остановить повреждение сердца и других органов, потенциально снижая риск внезапной смерти [14], и позволяя достичь органный ответ и улучшить функцию сердца.

Поражение сердца при системном AL-амилоидозе детектируется у ~70% пациентов [15,16], в нашем исследовании частота была несколько выше и составила 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 [6,17]. В нашем исследовании мы также подтвердили влияние стадии поражения сердца на общую выживаемость.

Утолщение стенки межжелудочковой перегородки по нашим данным согласуется с увеличением стадии поражения сердца и может быть первым тревожным сигналом сердечного 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 предиктором плохой выживаемости.

У пациентов с AL-амилоидозом, как правило, наблюдается сохраненная или умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка, что может вводить в заблуждение гематолога [21]. Эхокардиография в режиме strain для оценки глобальной деформации левого желудочка и расчет индекса ударного объема могут помочь в определении наличия и тяжести поражения сердца [22]. Наше исследование показало корреляцию между увеличением показателей продольной деформации миокарда левого желудочка и индекса ударного объема и стадиями поражения сердца.

Аритмии у пациентов с кардиальным амилоидозом связаны с более высокой внутрибольничной летальностью. Руководствуясь нашим опытом, мы считаем, что выполнение суточного мониторинга электрокардиограммы с датчиком измерения артериального давления является обязательным диагностическим методом для выявления аритмий, нарушений проводимости и детекции скрытой гипотензии.

По международным данным фибрилляция предсердий - наиболее частая аритмия при кардиальном амилоидозе и связана с повышенным риском тромбоэмболических событий, обострений ХСН и смерти. Трепетание предсердий и другие наджелудочковые тахикардии у пациентов также связаны с повышенным риском тромбоэмболических событий [23], тогда как желудочковые аритмии имеют самый высокий риск внезапной сердечной смерти. 33% пациентов на аутопсии имеют внутривенные тромбы [24].

В нашем анализе напротив, большую часть аритмий составляли желудочковые нарушения ритма, а на долю ФП пришлось только 23%, при этом тромбы в предсердиях зарегистрированы только у 2 пациентов. В нашем анализе мы не получили влияния на выживаемость отдельных видов аритмий, вероятно это связано с малым количеством пациентов и частотой событий у пациентов с нарушениями ритма.

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 являлось независимым предиктором плохой выживаемости. Данные о частоте имплантации кардиостимуляторов для пациентов с сердечным AL-амилоидозом фактически отсутствуют. В небольшом исследовании на 127 пациентах частота постановки кардиостимулятора 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 месяцев, в связи с чем такие дорогостоящие методы лечения, как имплантация кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора представлялись нецелесообразными. В настоящее время благодаря успехам терапии, в соответствии с нашими данными вероятная выживаемость пациентов с III стадией в течение 5 лет составляет более 50%, в связи с этим подходы к выбору кандидатов на инвазивные методы коррекции нарушений ритма должны быть пересмотрены.

Описанные выше состояния обуславливают тяжесть поражения сердца, что способствует ранней летальности пациентов с системным AL-амилоидозом [28]. В нашем исследовании 26,5% пациентов погибли, не успев достичь гематологического ответа. Достижение гематологического ответа является самым важным фактором лучшей выживаемости (85,7% против 26,1%, $p < 0,0001$).

Заключение.

Всесторонняя оценка поражения сердца при системном AL-амилоидозе в дебюте заболевания, своевременная имплантация кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, адекватная кардиальная терапия (в соответствии с рекомендациями для пациентов с AL-амилоидозом) могут снизить риск ранней летальности вследствие

сердечных причин, а значит повысить шанс достижения гематологического ответа и выживаемость.

Благодарности:

1. 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.

2. Клинику НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова за длительную продуктивную совместную работу по диагностике и лечению пациентов с системным AL-амилоидозом.

Информация о конфликтах интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов.

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

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

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

Окончательное одобрение рукописи: Все авторы

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

Список литературы:

1. 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. Sep;17(3-4):101-4. doi: 10.3109/13506129.2010.526812

2. 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. Dec;27(4):217-222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263

3. Comenzo RL. How I treat amyloidosis. *Blood*. 2009. Oct 8;114(15):3147-57. doi: 10.1182/blood-2009-04-202879

4. Absmeier, R. M., Rottenbacher, G. J., Svilenov, H. L., Kazman, P. & Buchner, J. Antibodies gone bad—the molecular mechanism of light chain amyloidosis. *FEBS J*. <https://doi.org/10.1111/febs.16390> (2022).

5. 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;30:1979–86. doi:10.1038/leu.2016.191

6. 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;22:3751–7. doi:10.1200/JCO.2004.03.029

7. Jan M Griffin, Hannah Rosenblum, Mathew S Maurer *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1554-1575. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318187.

8. Sharmila Dorbala, *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Nov;15(11):1971-1973.

9. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. *Blood*. 2013;121(17):3420-3427. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473066> PMID:2347956

10. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. *Blood*. 2017;130(5):632-642. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-767475> PMID:2855004358.

11. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Merlini G, Palladini G. *Blood*. 2017;130(5):625-631

12. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541-4549.
13. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32:920–8. doi:10.1007/s12325-015-0250-0
14. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2015;20:155–62. doi:10.1007/s10741-014-9464-5
15. 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;124:2325–32. doi:10.1182/blood-2014-04-570010 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
16. Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:1195–211. doi:10.1586/14779072.2015.1093936 CrossRefPubMedGoogle Scholar
17. 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;30:989–95. doi:10.1200/JCO.2011.38.5724
18. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203–12
19. Gertz MA, Grogan M, Kyle RA, et al. Endomyocardial biopsy-proven light chain amyloidosis (AL) without echocardiographic features of infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;80:93–5. doi:10.1016/S0002-9149(97)00293-2
20. 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;27:440–7. doi:10.1016/j.echo.2013.12.010
21. Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:528–40. doi:10.1016/j.acvd.2013.06.051
22. Sebastian J Buss 1, Mostafa Emami, Derliz Mereles *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1067-76.
23. Samarthkumar Thakkar, Harsh P Patel, Medhat Chowdhury, *Am J Cardiol*. 2021 Mar 15;143:125-130. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.024. Epub 2020 Dec 24.
24. Ashraf, I.; Peck, M.M.; Maram, R.; Mohamed, A.; Ochoa Crespo, D.; Kaur, G.; Malik, B.H. Association of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis and Cardiac Sarcoidosis. *Cureus* 2020, 12, e9842.
25. Giancaterino, S.; Urey, M.A.; Darden, D.; Hsu, J.C. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin. Electrophysiol*. 2020, 6, 351–361.
26. Garcia-Pavia, P.; Rapezzi, C.; Adler, Y.; Arad, M.; Basso, C.; Brucato, A.; Burazor, I.; Caforio, A.L.P.; Damy, T.; Eriksson, U.; 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, 1554–1568.
27. Aldostefano Porcari 1, Maddalena Rossi 1, Francesco Cappelli *Eur J Heart Fail*. 2022 Jul;24(7):1227-1236. doi: 10.1002/ejhf.2533. Epub 2022 May 16.
28. Andrew Staron, Luke Zheng, Gheorghe Doros, *Blood Cancer J*. 2021 Aug 4;11(8):139. doi: 10.1038/s41408-021-00529-w.