ПІДВИЩЕННЯ ОБІЗНАНОСТІ ПРО АМІЛОЇДОЗ

Для пацієнтів та їхнього оточення, зокрема лікарів, медичних сестер і студентів-медиків



3-є видання

Опубліковано в жовтні 2026 року.

Ця брошура була створена за консультативної підтримки груп допомоги пацієнтам з амілоїдозом. Особлива подяка лікарям: Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Anita D'Souza, Morie Gertz, Steven M. Greenberg, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Heather Landau, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Ahmad Masri, Mathew Maurer, Joshua Mitchell, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Nitasha Sarswat, Sascha Alexander Tuchman, Marcus Anthony Urey, Joban Vaishnav, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder і Paula Schmitt.

Хоча інформація в цьому документі має бути достовірною, медична наука постійно розвивається. Таким чином, зміст цієї публікації призначений виключно для освітніх цілей. Він не призначений для надання медичних рекомендацій. Усі рішення щодо медичного обслуговування слід обговорювати з кваліфікованим лікарем, який здійснює медичну практику.

Ілюстрації © 2013-2026, Fairman Studios, LLC.

Зображення на обкладинці: Амілоїдоз часто виникає у людей середнього та старшого віку, але також може розвиватися у пацієнтів віком від 30 до 40 років, а іноді й у молодших людей.

ЗМІСТ

1	Амілоїдоз за одну хвилину	1
2	Що таке амілоїдоз?	2
3	Типи амілоїдозу	7
4	Діагностика	17
5	Методи лікування	27
6	Провідні центри лікування амілоїдозу	38
7	Онлайн-ресурси	39

1. АМІЛОЇДОЗ ЗА ОДНУ ХВИЛИНУ

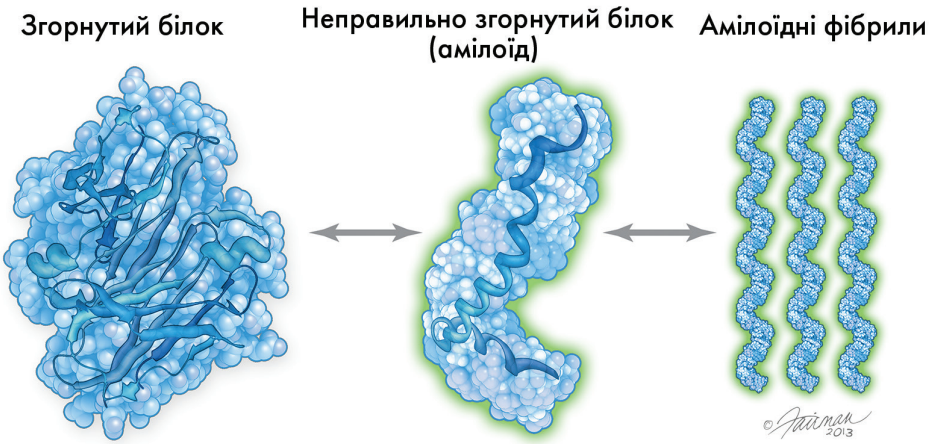
Усі нормальні білки в нашому організмі здатні до біологічного розщеплення та повторного використання. Амілоїдоз — це захворювання, при якому аномальні білки набувають неправильної просторової структури та утворюють фібрили, стійкі до розщеплення. Амілоїдні білкові фібрили відкладаються та накопичуються в тканинах організму. Якщо амілоїд накопичується в нирках, серці, печінці, шлунково-кишковому тракті або нервах, це призводить до порушення функціонування відповідних органів. Симптоми амілоїдозу є наслідком порушення функції уражених органів. Імовірність ураження певного органу залежить від типу білка, який набуває неправильної просторової структури. Залежно від уражених органів у пацієнтів можуть спостерігатися такі симптоми: незрозуміла втрата маси тіла, втома, задишка, піниста сеча, прискорене або нерегулярне серцебиття, набряки (у ділянці живота, щиколоток і ніг), схильність до утворення синців, синдром зап'ясткового каналу, стеноз поперекового відділу хребтового каналу, розриви сухожиль, а також оніміння та поколювання в кистях і стопах. Ці прояви є наслідком пошкодження відповідних органів амілоїдними білками або порушення їхньої функції. Методи лікування спрямовані або на припинення вироблення амілоїдних білків, або на їх стабілізацію, щоб запобігти неправильному згортанню білкових молекул і утворенню фібрил. Також тривають дослідження з розроблення методів лікування, здатних розчиняти вже наявні амілоїдні відкладення. За відсутності лікування системний амілоїдоз може становити загрозу для життя. Тому рання та точна діагностика є запорукою кращих результатів лікування.

2. ЩО ТАКЕ АМІЛОЇДОЗ?

Упродовж усього життя наша ДНК містить інструкції для вироблення невеликих молекул, які називаються білками. Ці білки забезпечують структуру та функціонування майже всіх біологічних процесів, необхідних для життя. Ферменти, які забезпечують роботу наших клітин, гормони, які впливають на ріст і обмін речовин в організмі, та антитіла, що формують нашу імунну відповідь, - усе це приклади функціонування білків. Майже все в нашому організмі — від кольору очей і перенесення кисню кров'ю до здатності перетравлювати певні продукти харчування — визначається білками, які ми виробляємо.

Після утворення в організмі білки природним чином набувають певної просторової структури. Саме правильне згортання білка забезпечує його нормальне функціонування. Простіше кажучи, коли білки мають правильну просторову структуру, вони виконують свої функції належним чином, що сприяє підтриманню відносно доброго стану здоров'я. Якщо білки набувають неправильної просторової структури, це впливає на здатність організму нормально функціонувати, і з часом можуть виникати проблеми зі здоров'ям.

Білки з неправильною просторовою структурою можуть утворюватися внаслідок змін генетичного коду (мутацій), чинників, пов'язаних із хронічним запаленням, або просто в процесі старіння. Попри це, наш організм зазвичай здатний розпізнавати та видаляти такі аномальні білки. Однак у деяких випадках організм виробляє більше аномальних білків, ніж здатний переробити, або взагалі не може їх розщеплювати й виводити. Порушення утворення та обробки білків (процесів, сукупність яких називають протеостазом) пов'язані з розвитком багатьох захворювань.



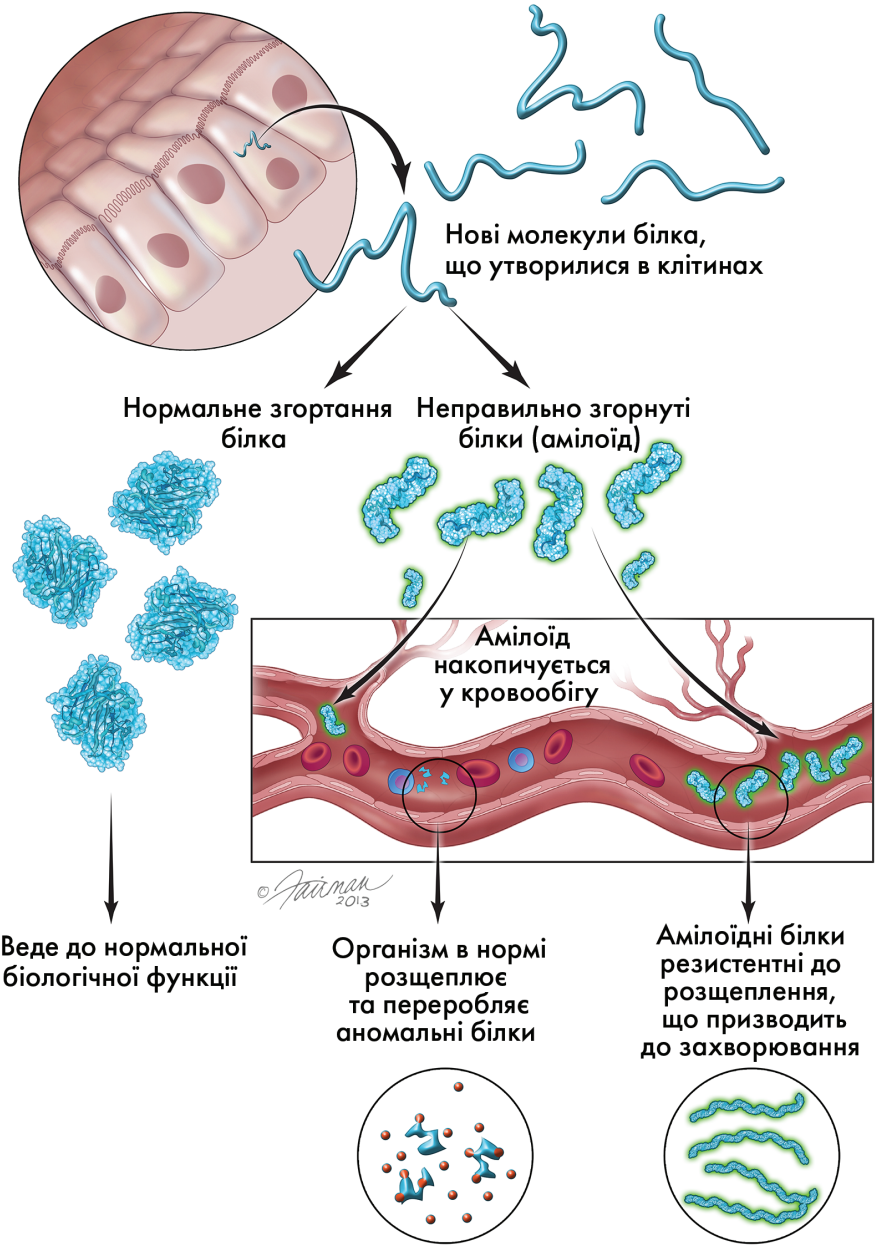


Амілоїд — це речовина, що утворюється внаслідок неправильного згортання білків. Молекули амілоїду з'єднуються між собою, утворюючи жорсткі лінійні волокна (фібрили), які відкладаються в тканинах і органах.

У широкому розумінні амілоїдоз (вимовляється англійською як «am-uh-loy-doh-sis») - це одне із захворювань у дедалі численнішій групі порушень, пов'язаних із неправильним згортанням білків. Існує багато різних типів амілоїдозу, проте в усіх випадках білки з неправильною просторовою структурою, які називають амілоїдом, набувають особливої форми, через яку організму важко їх розщеплювати. Назва «амілоїд» походить від латинського слова, що означає «крохмалеподібний», оскільки раніше вважалося, що ця речовина складається зі складних молекул цукрів. Згодом було встановлено, що амілоїд складається з білків із неправильною просторовою структурою. Через таку зміну структури амілоїдні білки можуть з'єднуватися між собою, утворюючи жорсткі лінійні волокна (фібрили), які накопичуються в органах і тканинах організму. Залежно від місця накопичення амілоїду, наприклад у нирках, серці або нервах, виникають різні симптоми та потенційно небезпечні для життя стани.

Хоча амілоїдоз відомий із XIX століття, лише протягом останніх кількох десятиліть наше розуміння цього захворювання суттєво поглибилося. На сьогодні виявлено 42 різновиди білків, неправильне згортання яких пов'язане з розвитком амілоїдозу. Основні форми захворювання описані в наступному розділі. У ході досліджень продовжують виявляти нові типи білків-попередників, які можуть призводити до утворення амілоїду.

Хоча історично амілоїдоз вважали рідкісним захворюванням, нещодавні дослідження свідчать, що деякі його типи трапляються частіше, ніж вважалося раніше. Наприклад, у світі щороку реєструють приблизно 74000 випадків AL-амілоїдозу, причому, за оцінками, лише в Північній Америці діагноз встановлюють приблизно 4000 людям. Це приблизно 1/5 кількості випадків множинної мієломи і за частотою виникнення є близьким до показників для хвороби Ходжкіна або хронічного мієлолейкозу. Амілоїдоз ATTR, який має спадкову та



Білки з неправильною просторовою структурою можуть утворюватися внаслідок генетичних чинників або під впливом інших факторів, пов'язаних із хронічним запаленням чи старінням.

вікову форми, трапляється частіше, ніж AL-амілоїдоз, і може бути причиною до 10-15 % випадків застійної серцевої недостатності в людей похилого віку. Попри це, діагноз амілоїдозу часто залишається невстановленим. Оскільки історично це захворювання вважали надзвичайно рідкісним, студенти-медики та лікарі можуть не очікувати зіткнутися з ним у своїй практиці. Крім того, неспецифічні симптоми (як-от втома або задишка) можуть помилково пояснюватися поширенішими причинами захворювань легень і серцево-судинної системи. Тому фактична поширеність амілоїдозу, імовірно, вища, ніж вважається наразі. Лікарям-клініцистам і патоморфологам вкрай важливо розглядати амілоїдоз як можливий діагноз у пацієнтів із характерними симптомами (описаними в розділі 4). Враховуючи специфічне забарвлення та хімічні властивості амілоїдних білків, виявити це захворювання за допомогою відповідних досліджень відносно нескладно. Рання та точна діагностика має вирішальне значення для того, щоб пацієнти могли скористатися доступними методами лікування (описаними в розділі 5).

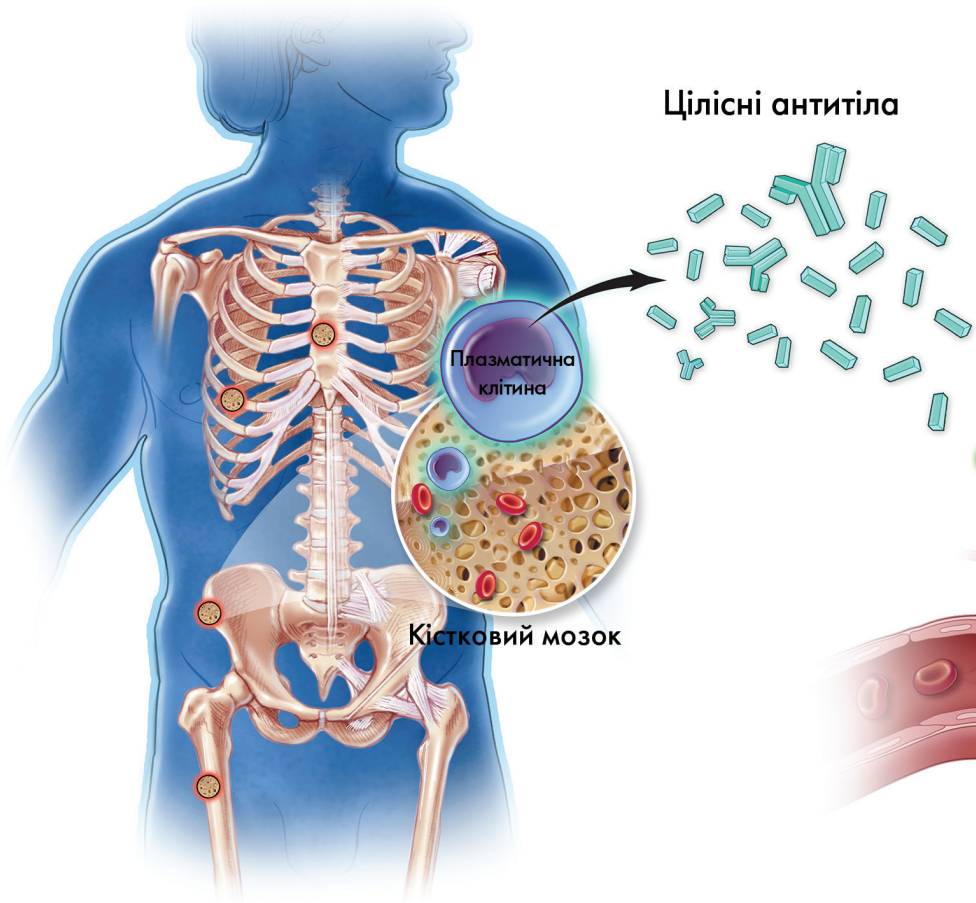
3. ТИПИ АМІЛОЇДОЗУ

Існує багато різних білків в організмі, які можуть набувати неправильної просторової структури та спричиняти розвиток амілоїдозу. Схильність до утворення аномальних білків може успадковуватися від батьків або виникати внаслідок спонтанних мутацій ДНК. У деяких випадках амілоїдоз розвивається внаслідок хронічних запальних або інфекційних захворювань чи (зрідка) тривалого проведення діалізу. Значна частка випадків зумовлена захворюванням кісткового мозку, яке має певні спільні риси з різновидом раку крові - множинною мієломою.

У міру накопичення амілоїдних білків у крові вони зрештою відкладаються в органах і тканинах у вигляді амілоїдних фібрил. Ці відкладення можуть порушувати функціонування кількох систем організму або обмежуватися однією ділянкою тіла (локалізований амілоїдоз). Найчастіше амілоїд відкладається в нирках, серці та нервах. Також може бути уражена печінка, селезінка, шлунково-кишковий тракт, шкіра та дихальні шляхи. Хоча білки-попередники, з яких утворюється амілоїд, мають різні форми та розміри, після утворення амілоїдних відкладень усі вони характеризуються подібною неправильною просторовою структурою. Різні типи амілоїдозу класифікують залежно від білка-попередника, залученого до процесу. Як показано в Таблиці 1 (на протилежній сторінці), для позначення типів амілоїдозу використовують зручну систему найменувань: префікс «А» означає амілоїд, після якого зазначають скорочену назву білка, що спричиняє його утворення. Наприклад, AL позначає амілоїд, утворений із легких ланцюгів імуноглобулінів; AA - амілоїд, пов'язаний із сироватковим амілоїдним білком А; ATTR - амілоїд, утворений із транстиретину.

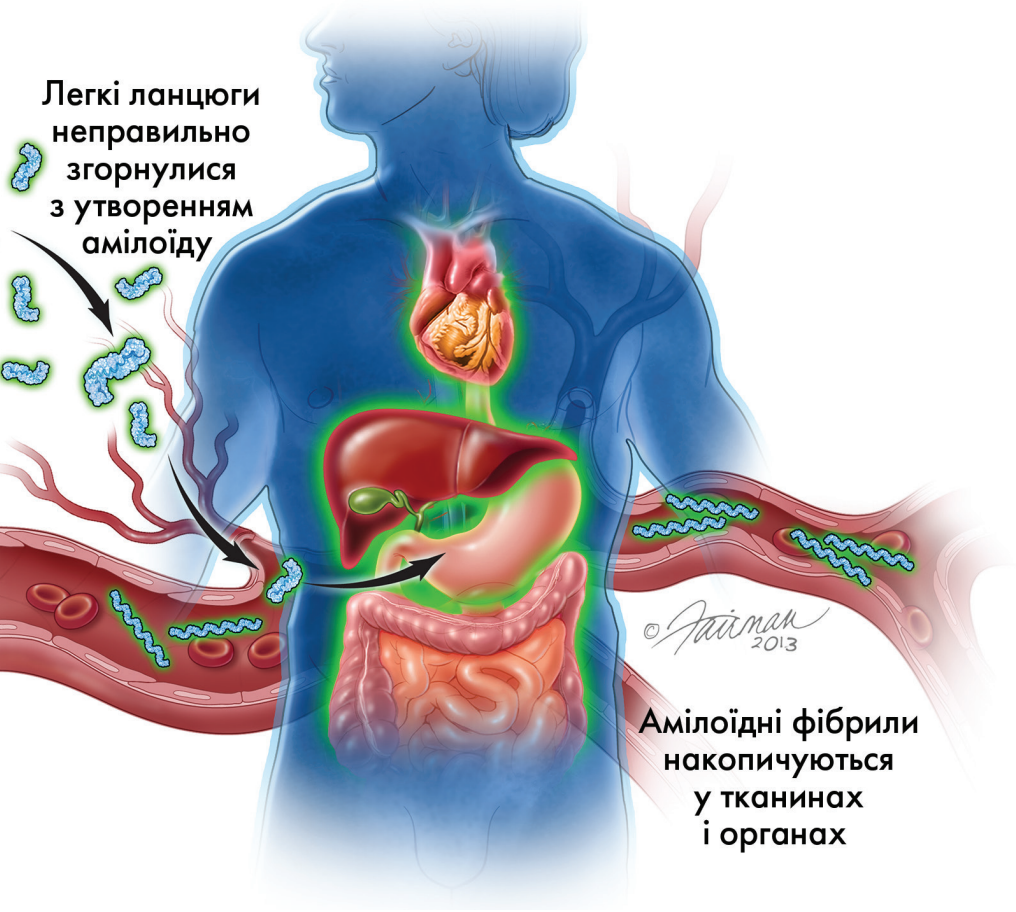
ТИП	ДЖЕРЕЛО АМІЛОЇДУ (Білок-прекурсор)	СИНДРОМ
AL, AH, ALH	**Плазмоцити в кістковому мозку** (Легкі або важкі ланцюги імуноглобулінів, або обидва)	Первинна форма амілоїдозу, подібна до множинної мієломи, уражає нирки, серце, печінку, шлунково-кишковий тракт і нерви.
AA	**Циркулюючий білок запалення** (амілоїд А сироватки)	Вторинна щодо хронічних запальних та інфекційних захворювань, уражає нирки та печінку.
ALECT2	**Лейкоцити** (лейкоцитарний хемотактичний фактор 2)	Особливо поширена в деяких етнічних групах, уражає нирки та печінку.
$A\beta_2M$	**Циркулюючий білок сироватки** (β_2-мікроглобулін)	Пов'язана з діалізом, уражає суглоби та сухожилля.
ATTR	**Мутантний білок і білок дикого типу, що виробляється в печінці** (Транстиретин)	**ATTRv:** Може бути спадковим з більш ніж 130 мутаціями, уражає нервову систему, ШКТ і серце, а також, зрідка, нирки. Мутація 122I/V142I уражає 4 % чорношкірих американців і викликає захворювання серця. **ATTRwt:** Неспадковий, який називається диким типом, є більш поширеним і викликає захворювання серця в літніх людей.
AFib	**Мутантний білок, що виробляється в печінці** (Фібриноген А, α-ланцюг)	Спадковий, уражає нирки.
AApoAI	**Циркулюючий білок сироватки** (Аполіпопротеїн IA)	Спадковий, уражає печінку, серце, нирки і нерви.
ALys	**Циркулюючий білок сироватки** (лізоцим)	Спадковий, уражає шлунково-кишковий тракт і нирки.
AGel	**Циркулюючий білок сироватки** (гельсолін)	Спадковий, уражає очі, шкіру, нерви і нирки.
Локалізований	**Плазмоцити в місцевих тканинах** (Легкі ланцюги імуноглобуліну)	Переважно локалізується в сечовому міхурі, шкірі та дихальних шляхах.

Таблиця 1. Приклади амілоїдозу. У системі найменувань літера «А» означає амілоїд, а за нею додається абревіатура білка, що лежить в основі захворювання.



При AL-амілоїдозі плазматичні клітини в кістковому мозку виробляють надмірну кількість антитіл у вигляді «вільних легких ланцюгів». Ці білки неправильно згортаються, утворюючи амілоїд, накопичуються в крові та відкладаються в багатьох системах органів.

Нижче наведено короткий опис AL-амілоїдозу, AA-амілоїдозу, різних спадкових форм амілоїдозу, ATTR-амілоїдозу дикого типу, а також амілоїдозу ALECT2, діаліз-асоційованого та локалізованого амілоїдозу.



AL-амілоїдоз

Історично AL-амілоїдоз (або первинний амілоїдоз) вважали найпоширенішою формою захворювання. Однак останнім часом найчастіше діагностують ATTR-амілоїдоз дикого типу, особливо

в пацієнтів старшого віку. AL-амілоїдоз починається у кістковому мозку - м'якій тканині, що заповнює порожнини кісток і в якій утворюються еритроцити та лейкоцити. Один із видів лейкоцитів, який називається плазматичними клітинами, виробляє антитіла, які захищають нас від інфекцій. Ці білки-антитіла (імуноглобуліни) складаються з молекул легких і важких ланцюгів. Зазвичай наші плазматичні клітини виробляють повноцінні антитіла, а через певний час організм розщеплює ці білки та повторно використовує їхні компоненти. Проте при AL-амілоїдозі утворюється надмірна кількість несформованих білків, легких ланцюгів із неправильною просторовою структурою. Ці «вільні легкі ланцюги» (а в рідкісних випадках, і важкі ланцюги з неправильною просторовою структурою) не можуть ефективно розщеплюватися. Вони з'єднуються між собою, утворюючи амілоїдні фібрили, які накопичуються в позаклітинному просторі органів і тканин. Унаслідок цього порушується нормальне функціонування організму. Зазвичай виникають порушення в одному або кількох органах: нирках, серці, печінці, селезінці, нервах, кишечнику, шкірі, язиці, м'яких тканинах або кровоносних судинах.

AA-амілоїдоз

AA-амілоїдоз (або вторинний амілоїдоз) розвивається внаслідок підвищення рівня циркулюючого сироваткового амілоїдного білка А. Рівень сироваткового амілоїдного білка А у крові підвищується як природна реакція організму на інфекцію та запалення. Загалом, якщо пацієнт має інфекційне або запальне захворювання протягом шести місяців або довше, у нього існує ризик розвитку AA-амілоїдозу. До хронічних запальних захворювань, які можуть призводити до розвитку AA-амілоїдозу, належать ревматичні захворювання (зокрема ювенільний і дорослий ревматоїдний артрит), запальні захворювання кишечнику, туберкульоз, хронічний остеомієліт, системний червоний вовчак, а також спадкові гарячкові синдроми, наприклад сімейна

середземноморська гарячка (ССГ). Завдяки лікуванню основного запального захворювання ця форма амілоїдозу нині трапляється рідше. Відкладення амілоїду зазвичай починаються в нирках, але також можуть уражатися печінка, селезінка, лімфатичні вузли, серце та кишечник.

Спадковий транстиретиновий амілоїдоз (ATTRv або hATTR)

Як випливає з назви, спадковий амілоїдоз розвивається внаслідок зміни (мутації або варіанта) гена, який кодує білок, залучений до патологічного процесу. Мутації зазвичай успадковуються від одного з батьків. У рідкісних випадках у ДНК людини виникає нова мутація, не успадкована від батьків, яка згодом може передаватися наступним поколінням. Найпоширеніша форма спадкового амілоїдозу зумовлена мутаціями гена, що кодує білок транстиретин (TTR), який виробляється переважно в печінці. Цей тип часто називають ATTRv або «варіантним ATTR», проте також використовують позначення hATTR (спадковий TTR-амілоїдоз) або ATTRm (амілоїдоз, пов'язаний із мутованим TTR). TTR - це білок, який бере участь у транспортуванні тироксину (гормону щитоподібної залози) та ретинолу (вітаміну А) в організмі. Відомо понад 130 мутацій гена TTR, які спричиняють нестабільність білка та його неправильне згортання з утворенням амілоїду. Ураження можуть зазнавати різні органи, особливо нервова система та серце. Симптоми найчастіше виникають у середньому або старшому віці. Якщо переважно уражаються нерви, захворювання називають спадковим, або варіантним, амілоїдозом із полінейропатією (ATTRv-PN); якщо переважно уражається серце - спадковим, або варіантним, амілоїдозом із кардіоміопатією (ATTRv-CM).

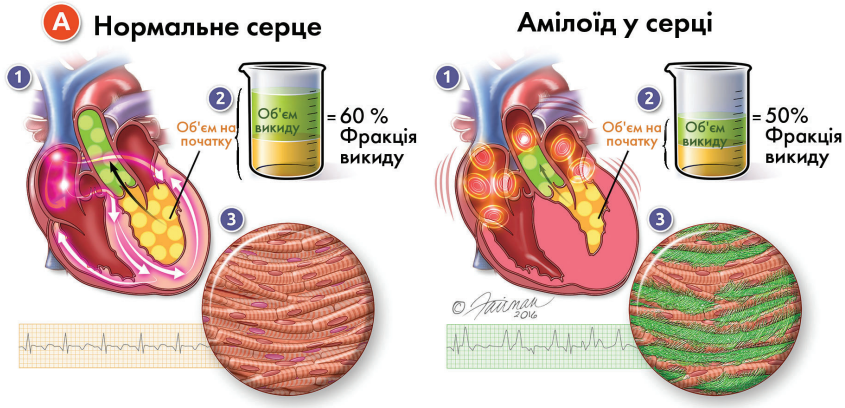
Найбільш досліджена у світі мутація TTR називається Val30Met. Вона спричиняє ураження нервів, а іноді й проблеми із серцем. Інша поширена мутація у США - Thr60Ala, яка призводить до потовщення

серцевого м'яза та ураження нервів. Найчастіше вона трапляється в людей ірландського походження, особливо в Аппалачському регіоні США. Хоча транстиретин-опосередкований амілоїдоз (ATTRv) зустрічається в сімействах майже кожної етнічної приналежності, існує один варіант TTR, V122I/V142I, який особливо поширений серед афроамериканців і людей афро-карибського походження. За оцінками, 3-4 % темношкірих американців є носіями цього варіанта гена TTR. Це означає, що лише у США його мають понад 1,35 мільйона людей. Тому ATTRv становить значну частку всіх випадків амілоїдозу серед темношкірих американців (25 % випадків у цій популяції). Лікарям важливо розглядати цю форму амілоїдозу як одну з можливих причин застійної серцевої недостатності в темношкірих американців.

Амілоїдоз дикого типу, пов'язаний із транстиретином (ATTRwt)

Амілоїдоз дикого типу, пов'язаний із транстиретином (ATTRwt; раніше називався старечим системним або віковим амілоїдозом), зазвичай є захворюванням із пізнім початком, яке розвивається протягом життя, а не успадковується. Іншими словами, за цієї форми ATTR мутації гена TTR немає. Амілоїдні відкладення накопичуються в організмі з нормальних білків транстиретину (дикого типу). Амілоїдні відкладення ATTRwt накопичуються переважно в серці людей старшого віку. У пацієнтів із цим захворюванням зазвичай спостерігаються повільно прогресуючі серцеві симптоми. Вважається, що транстиретин-асоційований амілоїдоз, як спадковий, так і дикого типу, зустрічається частіше, ніж AL-амілоїдоз, хоча його часто не діагностують. Наприклад, відкладення ATTR у серці виявляють у 20-25 % людей віком понад 75 років. У деяких випадках відкладення накопичуються настільки значною мірою, що спричиняють застійну серцеву недостатність, навіть якщо за результатами діагностичних досліджень, як-от ехокардіографія (ультразвукове дослідження серця), насосна функція

серця здається збереженою. Попри те, що раніше для позначення цієї групи підтипів амілоїдозу використовували термін «старечий», цей стан не пов'язаний зі старечою немічністю чи деменцією.



ATTR часто спричиняє серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ).

ALECT2-амілоїдоз

Одним із найновіших білків, доданих до переліку амілоїдогенних білків, є ALECT2, який походить від білка, що виробляється білими кров'яними клітинами (лейкоцитами). Це захворювання найчастіше виявляють у корінних народів Америки, мексиканців і представників перших націй Канади. Його також виявляли в Індії та на Близькому Сході. Хоча дослідження причин неправильного згортання білка LECT2 та утворення амілоїдних відкладень у людей із цим захворюванням тривають, достовірних доказів того, що ALECT2 виникає внаслідок генетичних мутацій, немає. Як і за інших вікових форм системного амілоїдозу, зокрема ATTRwt та форм, перелічених у наступному розділі («Інші типи амілоїдозу»), амілоїдні відкладення утворюються з немутованих білків (білків дикого типу). Цю форму захворювання можуть помилково діагностувати або ж вона може

залишитися недіагностованою. Зокрема, одне дослідження показало, що ALECT2 може бути досить поширеним типом ниркового амілоїдозу, особливо серед пацієнтів мексиканського походження. Під час аналізу зразків тканини нирок, що містили амілоїд, ALECT2 був третім за поширеністю типом (2,5 %). Для порівняння: частка AL становила 86 %, AA - 7 %, а ATTR - 1,4 %.

Aβ$_2$M-амілоїдоз

Aβ$_2$M-амілоїдоз (або діаліз-асоційований амілоїдоз) може розвиватися в пацієнтів із нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі протягом багатьох років. Білок, що циркулює в сироватці крові, бета-2-мікроглобулін (β$_2$M), накопичується в крові, оскільки не може проходити крізь діалізний фільтр. Завдяки сучасним діалізним фільтрам ця проблема може виникати рідше, і, відповідно, частота цієї форми амілоїдозу, схоже, знижується. За цієї форми амілоїдозу фібрили, утворені β$_2$M, накопичуються в тканинах, особливо в суглобах і сухожиллях. Це спричиняє біль, скутість і накопичення рідини в суглобах, а також синдром зап'ясткового каналу.

Інші типи амілоїдозу

Окрім численних різних спадкових мутацій TTR, які спостерігаються при ATTRv, існують інші генні мутації, що впливають на різні білки та призводять до розвитку амілоїдозу. Хоча вони трапляються дуже рідко, до них належать: AFib (утворюється з α-ланцюга фібриногену A; не слід плутати з поширеним порушенням серцевого ритму - фібриляцією передсердь, яку також часто називають «A-Fib»); AApoAI (утворюється з аполіпопротеїну AI); ALys (утворюється з лізоциму); AGel (утворюється з гелсоліну).

Крім того, хоча ATTRwt є найпоширенішою віковою формою амілоїдозу, до інших прикладів вікового амілоїдозу належать: APro

(утворюється з пролактину); ACal (утворюється з кальцитоніну); AIAPP (утворюється з аміліну); AANF (утворюється з передсердного натрійуретичного фактора). У кожному з цих випадків амілоїдоз спричинений неправильним згортанням немутованих білків дикого типу (як і при ATTRwt).

Локалізований амілоїдоз

Хоча основні форми системного амілоїдозу описано вище, важливо розуміти, що амілоїдні відкладення іноді можуть утворюватися в окремих ділянках організму без ознак системного захворювання. Ці локалізовані, пухлиноподібні відкладення найчастіше виникають у сечовому міхурі та дихальних шляхах (наприклад, у трахеї або легенях). Відкладення також виявляли в ділянці ока та навколо нього, у шлунково-кишковому тракті, шкірі й молочній залозі. Найчастіше локалізовані амілоїдні відкладення складаються з білків легких ланцюгів імуноглобулінів (як при AL-амілоїдозі). Однак при локалізованому амілоїдозі аномальні плазматичні клітини, що виробляють легкі ланцюги, з яких утворюється амілоїд, містяться в уражених тканинах, а не в кістковому мозку.

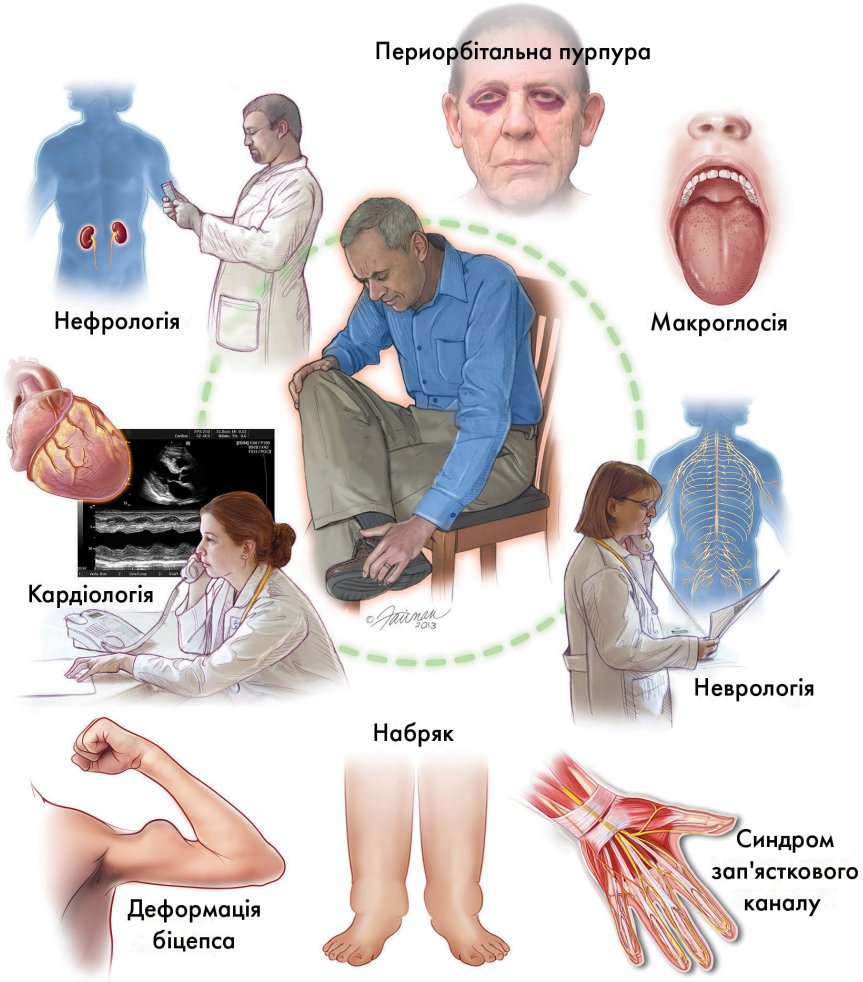
Інші несистемні типи амілоїдозу пов'язані з гормональними білками, старінням або певними ділянками організму. Особливою формою локалізованого амілоїдозу є церебральна амілоїдна ангіопатія (CAA). Хоча причина цього захворювання досі невідома, у деяких людей CAA може мати спадковий характер. Амілоїдний білок відкладається в стінках артерій головного мозку, підвищуючи ризик інсульту, деменції та крововиливів. Хоча це неврологічне захворювання найчастіше спостерігається в пацієнтів старшого віку, воно не пов'язане з хворобою Альцгеймера.

4. ДІАГНОСТИКА

У деяких аспектах амілоїдоз часто складно розпізнати. Його симптоми нечіткі та неспецифічні й часто нагадують симптоми поширеніших захворювань. Наприклад, задишка може свідчити про захворювання серця, пов'язане з набагато поширенішими проблемами зі здоров'ям, такими як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність або захворювання легень. Інший приклад - наявність білка в сечі («протеїнурія»), яка може виникати внаслідок ураження нирок, пов'язаного з амілоїдозом. Оскільки значно поширеніші захворювання, наприклад цукровий діабет, також можуть спричиняти появу білка в сечі, медичні працівники зазвичай не розглядають амілоїдоз як першочергову можливу причину.

Амілоїдоз зазвичай розвивається в людей середнього та старшого віку, проте може виникати й у віці 30-40 років, а іноді навіть раніше. Залежно від локалізації в організмі амілоїдні відкладення можуть спричиняти втрату ваги, втому, задишку, запаморочення під час вставання, набряки щиколоток і ніг, оніміння та поколювання в кистях і стопах, пінисту сечу, чергування закрепів і діареї, а також швидке відчуття насичення після їди. Синдром зап'ясткового каналу часто спостерігається у пацієнтів з AL-амілоїдозом і ATTR-амілоїдозом. У пацієнтів з ATTR також часто виникає поперековий стеноз хребтового каналу. Крім того, якщо в пацієнта легко виникають синці, особливо навколо очей (періорбітальна пурпура), або спостерігається збільшення язика (макроглосія), найімовірнішою причиною є AL-амілоїдоз.

Навіть коли характерна група симптомів зберігається та посилюється, багато лікарів не розглядають (або не згадують) таке рідкісне захворювання з поступовим, непомітним розвитком, як амілоїдоз.



Симптоми часто нечіткі та нагадують симптоми інших поширених захворювань. Тому для встановлення діагнозу необхідний мультидисциплінарний підхід за участю лікарів різних спеціальностей. У деяких випадках характерними ознаками амілоїдозу є збільшення язика (макроглосія) або синці навколо очей (періорбітальна пурпура).

Нерідко людина з амілоїдозом звертається до кількох лікарів протягом багатьох місяців або навіть років, перш ніж виникає підозра на це захворювання. У деяких пацієнтів ще до встановлення правильного діагнозу розвивається органна недостатність. За винятком ATTR-амілоїдозу з ураженням серця, який можна діагностувати за допомогою спеціального візуалізаційного дослідження, докладно описаного далі в цій брошурі, наявність амілоїду завжди підтверджують за допомогою біопсії. Під час проведення біопсії надзвичайно важливо повідомити патологоанатома про підозру на амілоїдоз, щоб забезпечити належне дослідження зразка (див. наступний розділ). Без відповідної клінічної інформації патологоанатом може розглядати лише поширеніші діагнози й не виявити амілоїдоз.

Хоча амілоїдоз може уражати лише один орган, він часто спричиняє системні порушення, тобто уражає кілька систем органів. При AL-амілоїдозі найчастіше уражаються нирки (приблизно у 70 % пацієнтів), серце (60 %), нервова система (30 %) і шлунково-кишковий тракт (10 %). Тому поєднання захворювань нирок, серця, нервової системи, шлунково-кишкового тракту та/або печінки за відсутності іншої очевидної причини має спонукати лікарів провести обстеження на амілоїдоз.

Є чотири найпоширеніші клінічні ситуації, за яких слід розглядати можливість амілоїдозу:

1. *Втрата значної кількості білка із сечею (протеїнурія; також називається нефротичним синдромом). Це свідчить про можливе ураження нирок.*
2. *Ригідне або потовщене серце (рестриктивна кардіоміопатія), що виявляється під час ехокардіографії; низький вольтаж на електрокардіограмі (ЕКГ); порушення серцевого ритму (аритмія), стійке до стандартного лікування, часто на тлі нормального*

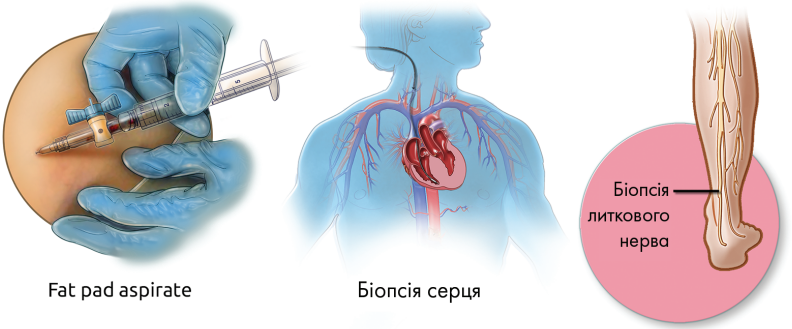
або низького артеріального тиску; або серцева недостатність нез'ясованого походження. Ці ознаки свідчать про можливе ураження серця.

3. *Збільшення печінки (гепатомегалія) за відсутності вживання алкоголю чи іншого пояснення, часто з відхиленнями в результатах аналізів крові на функцію печінки, зокрема підвищенням рівня лужної фосфатази. Це свідчить про можливе ураження печінки.*
4. *Оніміння, поколювання або біль у пальцях рук чи ніг (периферична нейропатія), синдром зап'ясткового каналу (особливо якщо уражені обидві руки) або чергування закрепів і діареї, із запамороченням чи без нього, спричиненим падінням артеріального тиску під час вставання (автономна нейропатія). Ці симптоми можуть свідчити про ураження нервової системи.*

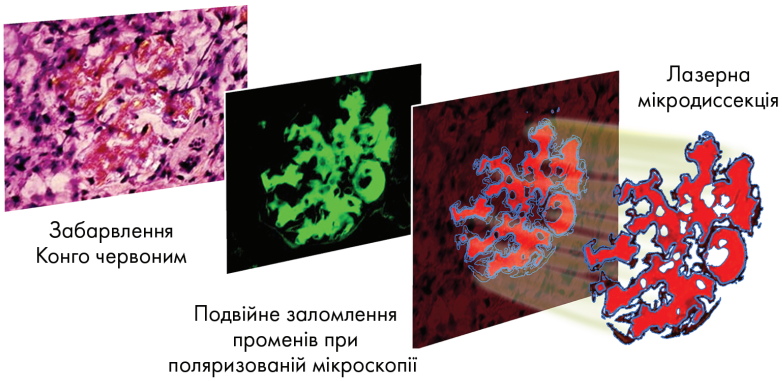
Обстеження на амілоїдоз

Якщо є підозра на амілоїдоз, раннє виявлення захворювання та точна оцінка його проявів мають вирішальне значення, щоб пацієнти могли скористатися численними доступними нині методами лікування (описаними в наступному розділі). Аналізи крові та сечі можуть дати підказки щодо діагнозу, однак його необхідно підтвердити за допомогою біопсії тканин або спеціального різновиду КТ-дослідження серця (сцинтиграфії з радіонуклідним препаратом) у пацієнтів із підозрою на ATTR-амілоїдоз із ураженням серця. За наявності ураження серця необхідно виключити AL-амілоїдоз за допомогою певних аналізів крові та сечі.

У разі підозри на AL-амілоїдоз або якщо його не вдалося виключити за результатами аналізів крові та сечі, золотим стандартом виявлення амілоїдних відкладень є фарбування Конго червоним зразка тканини, отриманого під час аспірації підшкірної жирової клітковини, а також зразка кісткового мозку, отриманого під час біопсії. Біопсію можна







Золотим стандартом виявлення амілоїдозу є фарбування зразка тканини Конго червоним. Під час дослідження за допомогою поляризаційного мікроскопа амілоїдні відкладення набувають характерного яблучно-зеленого забарвлення. Лазерна мікродисекція з подальшою мас-спектрометрією дає змогу визначити тип амілоїду майже у 100 % випадків.

брати з ясен, нервів, нирок, печінки, язика, серця, прямої кишки або інших органів, однак найпростіший спосіб отримати зразок тканини - це аспірація жирової тканини живота. Під час цієї малоінвазивної процедури шкіру живота знеболюють місцевим анестетиком, а потім за допомогою голки виконують невелику ліпоаспірацію підшкірного жиру. Отриманий зразок, зазвичай, має розмір приблизно з горошину або гумку на кінці олівця. Через спільну особливість неправильно згорнутих білків усіх типів амілоїду після фарбування Конго червоним вони набувають рожевого кольору під звичайним мікроскопом і характерного яблучно-зеленого забарвлення під поляризаційним мікроскопом.

У разі AL-амілоїдозу аспірація підшкірної жирової клітковини та біопсія кісткового мозку належать до первинних діагностичних досліджень. Якщо результати аспірації жирової тканини та біопсії кісткового мозку не виявляють амілоїдозу, але підозра на захворювання залишається високою, слід виконати безпосередню біопсію ураженого органу (наприклад, серця, нирки або печінки). Якщо в біоптаті є амілоїд, фарбування Конго червоним дає змогу встановити остаточний діагноз майже у 100 % випадків. Важливо, щоб патологоанатом, який досліджує біоптат, мав досвід фарбування Конго червоним, оскільки надмірне фарбування зразка тканини може призвести до хибних результатів. Дослідження тканини за допомогою електронного мікроскопа дає змогу побачити характерну структуру амілоїдних фібрил і допомагає підтвердити їх наявність.

Визначення типу амілоїдозу

Виявлення амілоїду в органі - це лише початок діагностичного процесу. Наступним кроком є визначення типу амілоїду, який спричиняє захворювання, щоб спланувати відповідне індивідуалізоване лікування. У всіх випадках визначення типу амілоїду має ґрунтуватися на дослідженні патологічних білкових відкладень в уражених тканинах. Рекомендується проводити додаткові дослідження зразка тканини в спеціалізованому центрі амілоїдозу

(див. розділ 6), який має у своєму розпорядженні сучасне діагностичне обладнання та методики. Також слід розглянути можливість консультації фахівців такого центру, якщо навіть після всебічного місцевого обстеження підозра на амілоїдоз залишається, але діагноз не підтверджено.

У приблизно 98 % пацієнтів з AL-амілоїдозом простий аналіз крові для визначення рівнів вільних легких ланцюгів каппа та лямбда в сироватці крові в поєднанні з дослідженням моноклональних білків у сироватці крові та сечі (електрофорез сироватки крові та сечі з імунофіксацією) виявляє непропорційно підвищений рівень одного з цих типів легких ланцюгів. Це дослідження часто проводять одним із перших. Як зазначалося вище, біопсія кісткового мозку нерідко виявляє амілоїдні відкладення, а майже в усіх випадках - аномальні (клональні) плазматичні клітини, які продукують дефектні легкі ланцюги, що утворюють амілоїд. Ці клітини ідентифікують за допомогою спеціального фарбування (імуногістохімії) або методів сортування клітин (проточної цитометрії).

Якщо результати цих досліджень негативні, слід обстежити пацієнта на інші форми захворювання, зокрема типи ATTR. За зразками крові можна провести молекулярно-генетичні дослідження, щоб визначити, чи має пацієнт одну зі спадкових форм амілоїдозу (наприклад, пов'язаних із TTR, фібриногеном, лізоцимом, аполіпопротеїнами AI та AII або гелсоліном). Якщо людина має таку мутацію, кожна її дитина має 50 % імовірності успадкувати її. Важливо наголосити, що наявність генетичної мутації не означає, що людина обов'язково захворіє на амілоїдоз. Крім того, хоча це трапляється рідко, неспадкові форми амілоїдозу, як-от AL або AA, можуть розвинутися навіть у носіїв мутації чи генетичного варіанта, пов'язаного зі спадковим амілоїдозом. Також у людини одночасно можуть розвинутися два типи амілоїдозу. Складне діагностичне дослідження, необхідне для розмежування

таких випадків, часто потребує клінічного досвіду та сучасних методів діагностики, доступних лише у великих спеціалізованих центрах амілоїдозу.

Цілком зрозуміло, що деякі люди неохоче проходять обстеження на генетичні захворювання. У Сполучених Штатах Закон про недопущення дискримінації на підставі генетичної інформації (Genetic Information Nondiscrimination Act, GINA) передбачає, що пацієнти зі спадковою схильністю до захворювань, зокрема амілоїдозу, не можуть зазнавати дискримінації у сфері працевлаштування або медичного страхування. Перед проведенням генетичного тестування пацієнтам рекомендується проконсультуватися з ліцензованим фахівцем із генетичного консультування.

Важливо також, що інші відомості з історії хвороби пацієнта іноді дають змогу визначити найімовірніший тип амілоїдозу. У пацієнтів із хронічними запальними або інфекційними захворюваннями, а також у тих, хто тривалий час перебуває на діалізі через ниркову недостатність, першочергово слід розглядати відповідно AA-амілоїдоз або $A\beta_2M$-амілоїдоз. Повторні інсульти або прогресуюча деменція за наявності ознак повторних дрібних крововиливів у головному мозку на МРТ свідчать про можливу церебральну амілоїдну ангіопатію (CAA). У людини віком понад 50 років із застійною серцевою недостатністю та потовщенням стінок серця за даними ехокардіографії, за відсутності артеріальної гіпертензії, насамперед слід розглядати амілоїдоз дикого типу, пов'язаний із транстиретином (ATTRwt).

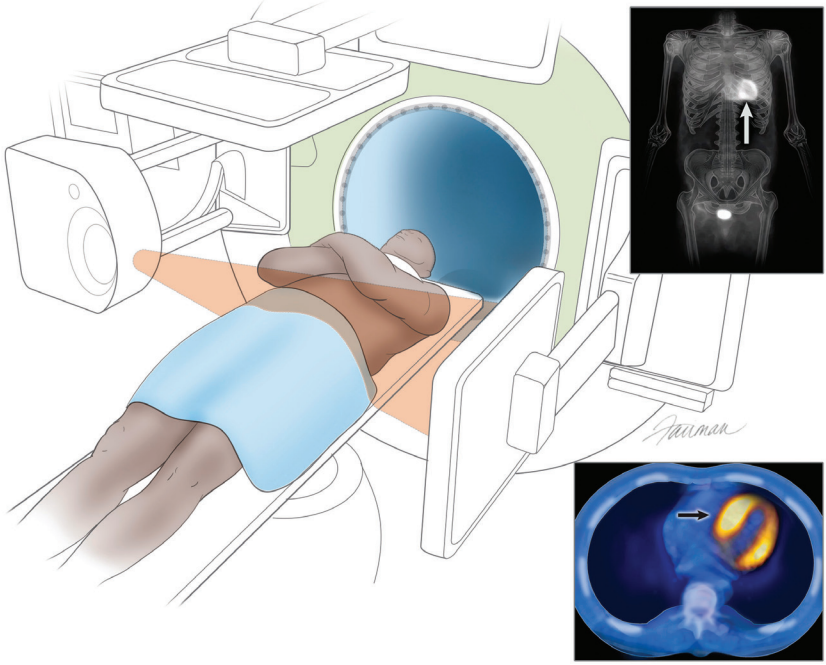
Водночас останні досягнення в галузі протеоміки обіцяють докорінно змінити підходи до точного діагностування амілоїдозу. Протеоміка - це дослідження сукупності всіх білків в організмі або певному середовищі. На відміну від стандартних методів імуногістохімії, які в багатьох випадках не дають змоги точно визначити білок-

попередник, відповідальний за утворення амілоїдних відкладень, протеоміка дає змогу ідентифікувати конкретний білок у складі амілоїдних відкладень незалежно від наявності генетичних мутацій. Лазерна мікродисекція з подальшою мас-спектрометрією (LMD-MS) є провідним методом визначення типу амілоїдозу. Для проведення цього дослідження зразки, позитивні за фарбуванням Конго червоним, розділяють і розщеплюють на менші компоненти білкових молекул, які називаються пептидами. Потім пептиди аналізують за допомогою методу, відомого як «рідинна хроматографія з електроспрей-іонізацією та тандемною мас-спектрометрією», який також коротко називають мас-спектрометрією або LMD-MS. Дослідження показали, що LMD-MS дає змогу ідентифікувати більшість відомих амілоїдогенних білків із точністю, що наближається до 100 %, а також характеризувати нові білки цього типу. Деякі форми амілоїдозу, які історично недостатньо часто діагностували, зокрема амілоїдоз, спричинений варіантом TTR Val122Ile, що викликає ураження серця в темношкірих американців, а також амілоїдоз, зумовлений білком ALECT2 дикого типу, який спричиняє захворювання нирок у пацієнтів мексиканського походження, можна легко виявити за допомогою LMD-MS.

Як зазначалося раніше, є один випадок, коли амілоїдоз серця можна діагностувати без біопсії. Якщо є підозра на ATTR-амілоїдоз із ураженням серця діагноз можна встановити за допомогою радіонуклідного дослідження: у США використовують сцинтиграфію з технецієм-99m пірофосфатом (Tc-99m PYP), а в Європі - з DPD/HMDP. Якщо в серці спостерігається патологічне накопичення радіофармпрепарату, наявні типові ознаки за даними ехокардіографії або МРТ серця, а скринінгові аналізи крові та сечі на AL-амілоїдоз негативні, діагноз ATTR можна підтвердити. Слід зазначити, що інші типи амілоїдозу, зокрема AL-амілоїдоз або амілоїдоз, пов'язаний з аполіпопротеїнами, іноді також можуть давати позитивний результат радіонуклідного дослідження, як і інші технічні проблеми, такі як

скупчення крові. Діагностування амілоїдозу виключно на підставі візуалізації серця потребує значного досвіду. До оцінювання мають залучатися кардіологи та/або фахівці з ядерної медицини, які мають досвід діагностики амілоїдозу.

Підсумовуючи, для діагностування конкретного типу амілоїдозу необхідно оцінити клінічні чинники, зокрема вік, етнічне походження, сімейний анамнез і особистий медичний анамнез, а також провести складні спеціалізовані діагностичні дослідження.



Після виключення AL-амілоїдозу за допомогою аналізу на вільні легкі ланцюги імуноглобулінів у сироватці крові, а також електрофорезу білків сироватки крові та сечі з імунофіксацією, для діагностики ATTR-амілоїдозу можна застосовувати сцинтиграфію кісток із піrофосфатом технецію-99m (PYP-сканування) як неінвазивний метод.

5. МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Раніше деякі лікарі вважали, що пацієнтам з амілоїдозом неможливо допомогти. Це зовсім не так, особливо з огляду на те, що в багатьох країнах регуляторні органи схвалили ефективні методи лікування.

Важливо якомога раніше встановити остаточний і точний діагноз, залучивши команду лікарів різних спеціальностей, зокрема гематологів, кардіологів, нефрологів і неврологів. Вибір оптимальної терапії залежить від типу амілоїдозу та уражених органів. Також необхідно враховувати такі чинники, як стан пацієнта, його вік та особисті вподобання. Якщо не розпочати лікування вчасно, відкладення амілоїду й надалі пошкоджуватимуть тканини, що зрештою може призвести до органної недостатності й навіть смерті.

Лікування амілоїдозу слід розглядати як процес, що складається з двох основних напрямів:

(1) Контроль симптомів для підтримання доброго самопочуття пацієнта, покращення якості життя та функціонального стану, а також подовження тривалості життя.

(2) Зменшення кількості амілоїдогенного білка або стабілізація його структури, щоб запобігти подальшому утворенню відкладень амілоїду.

У деяких випадках, якщо вдається припинити вироблення аномального білка, наявні відкладення амілоїду можуть поступово розсмоктуватися, а функція органів із часом - відновлюватися.

Існує три основні підходи до порушення утворення та відкладення амілоїдного білка. Вибір підходу залежить від типу амілоїдозу. Найпоширеніша стратегія полягає в припиненні вироблення білка-попередника, який спричиняє розвиток захворювання. Другий метод передбачає застосування лікарських засобів для стабілізації нормальної структури білка-попередника, що запобігає неправильному згортанню білка та його перетворенню на амілоїд. Третя стратегія, яка на момент написання цього тексту перебувала на стадії клінічних досліджень,

полягає в безпосередньому впливі на відкладення амілоїду, за допомогою експериментальних імунотерапевтичних підходів або дестабілізації амілоїдних фібрил, щоб організм міг легше їх розщеплювати й виводити. Фахівці з амілоїдозу можуть допомогти оцінити найкращі варіанти лікування для кожного конкретного випадку та розглянути можливі побічні ефекти.

AL-амілоїдоз

При AL-амілоїдозі (або первинному амілоїдозі), однієї з найчастіше діагностованих форм захворювання, нерідко спостерігається ураження багатьох органів. Без лікування середня тривалість життя становить приблизно 12-18 місяців, а в пацієнтів із тяжким порушенням функції серця - лише близько 6 місяців. За умови достатньо ранньої діагностики та належного лікування багато пацієнтів можуть десятиліттями жити з доброю якістю життя. Мета лікування - зменшити кількість аномальних білків легких ланцюгів імуноглобулінів, які виробляються плазматичними клітинами.

Раніше препаратами першого вибору були хіміотерапевтичні засоби мелфалан (також відомий як Алкеран) або циклофосфамід (Цитоксан), які зазвичай застосовували в комбінації з дексаметазоном - кортикостероїдом, що підсилює їхню дію, спрямовану на знищення плазматичних клітин. Ці та інші препарати застосовували для лікування множинної мієломи (онкологічного захворювання плазматичних клітин). Оскільки хіміотерапія може спричиняти побічні ефекти, зокрема нудоту, блювання, випадіння волосся, інфекції та виражену втому, дозування та/або графік застосування препаратів часто змінювали або припиняли їх застосування на користь новіших лікарських засобів і методів лікування.

Наразі рекомендованою терапією першої лінії, нещодавно схваленою Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), є комбінація даратумумабу (Дарзалекс Фаспро) з бортезомібом (Велкейд), циклофосфамідом (Цитоксан) і дексаметазоном (Декадрон). Даратумумаб діє на молекулу CD38, розташовану на поверхні плазматичних клітин. Новіші антитіла, які впливають на плазматичні клітини різними способами, розробляють як засоби лікування множинної мієломи

та інших онкогематологічних захворювань. Імовірно, згодом їх також випробовуватимуть для лікування AL-амілоїдозу. Наприкінці цього розділу ми розмістили QR-код, після сканування якого можна переглянути деякі методи лікування AL-амілоїдозу, що застосовуються на момент написання цього тексту. Багато з цих методів наразі проходять клінічні випробування та дослідження за участю пацієнтів з AL-амілоїдозом.

Інший потенційний спосіб застосування антитіл для лікування AL-амілоїдозу полягає в їх використанні для безпосереднього впливу на відкладення амілоїду з легких ланцюгів, які накопичилися в організмі. Це відрізняється від механізму дії даратумумабу, спрямованого на клітини, що виробляють аномальні легкі ланцюги.
Ці препарати, які називають засобами для елімінації амілоїду (depleters), є експериментальним підходом, який наразі вивчається в межах клінічних випробувань. Завдяки безпосередньому впливу на відкладення амілоїду імунна система потенційно може ефективніше розпізнавати, дестабілізувати та видаляти їх.

До новітніх методів імунотерапії належать біспецифічні антитіла та терапія Т-клітинами з химерними антигенними рецепторами (CAR-T-терапія). Біспецифічні антитіла - це клас антитіл, здатних розпізнавати дві різні молекули, одна з яких - CD3, білок, що експресується на Т-клітинах. Іншою мішенню часто є білок, який експресується на плазматичних клітинах, наприклад BCMA, GPRC5D або FCRH5. На даний час для лікування множинної мієломи схвалено кілька біспецифічних антитіл, які також можуть застосовуватися для лікування AL-амілоїдозу. До них належать теклістамаб (BCMA × CD3), елранатамаб (BCMA × CD3), лінвоселтамаб (BCMA × CD3) і талкветамаб (GPRC5D × CD3). CAR-T-терапія - це новіший метод лікування, при якому у пацієнтів забирають Т-клітини, а потім генетично модифікують їх, щоб вони експресували новий рецептор, здатний розпізнавати такі молекули, як BCMA, на плазматичних клітинах. Наразі для лікування множинної мієломи схвалено дві CAR-T-терапії, спрямовані на BCMA: ідекабтаген віклеуцел (ide-cel) і цилтакабтаген автолейцел (cilta-cel). Їх також застосовували для лікування AL-амілоїдозу. Тривають клінічні випробування біспецифічних антитіл і CAR-T-терапії для лікування AL-амілоїдозу.
У ретельно відібраних пацієнтів було доведено ефективність застосування

хіміотерапії у дуже високих дозах (внутрішньовенного мелфалану) у поєднанні з трансплантацією стовбурових клітин. Стовбурові клітини містяться в кістковому мозку та дають початок різним типам нормальних клітин крові, зокрема еритроцитам і лейкоцитам. Після знищення аномальних плазматичних клітин за допомогою високих доз хіміотерапії кістковий мозок відновлюють за допомогою стовбурових клітин, попередньо зібраних із власного організму пацієнта. Така процедура називається аутологічною трансплантацією. Інший тип трансплантації стовбурових клітин - алогенна трансплантація, під час якої використовують клітини донора, - для лікування AL-амілоїдозу не застосовують. Хіміотерапія з подальшою трансплантацією стовбурових клітин часто забезпечує відмінну відповідь на лікування, що супроводжується значним покращенням або стабілізацією функції органів. Однак не всі пацієнти можуть перенести таку інтенсивну схему лікування, особливо ті, хто має серйозні захворювання серця або виражену вегетативну дисфункцію.

Таблицю методів лікування, які наразі застосовують та/або досліджують у клінічних випробуваннях, зокрема схвалених та експериментальних, можна завантажити, відсканувавши наведений нижче QR-код:

AA-амілоїдоз

AA-амілоїдоз (або вторинний амілоїдоз) нині рідше зустрічається в розвинених країнах, оскільки з'явилися методи лікування багатьох запальних захворювань, які можуть провокувати його розвиток (наприклад, ревматоїдного артриту, хвороби Крона та сімейної середземноморської гарячки). При AA-амілоїдозі відкладення амілоїду зазвичай накопичуються дуже повільно. Тривалість життя часто перевищує 10 років, особливо за умови лікування ураження нирок. У деяких випадках, наприклад при нелікованих інфекцій, таких як остеомієліт або туберкульоз, відкладення амілоїду можуть накопичуватися швидше. У всіх випадках основою лікування є усунення основної інфекції або лікування запального захворювання. Це

уповільнює або зупиняє прогресивне накопичення амілоїду завдяки зниженню концентрації білка-попередника, що циркулює в крові, сироваткового амілоїду А (SAA). Пацієнтам із нирковою недостатністю можуть застосовувати діаліз або трансплантацію нирки. Важливо зазначити, що після трансплантації нирки, якщо не усунути причину початкового ураження нирок - аномальний білок, - амілоїд із часом може почати накопичуватися і в донорській нирці.
Це стосується всіх типів амілоїдозу, а не лише АА-амілоїдозу.

ATTRv (спадковий амілоїдоз)

При ATTRv-амілоїдозі найчастіше уражаються серце та нервова система. Якщо переважно уражене серце, захворювання позначають як ATTR-CM, а якщо переважно уражені нерви - як ATTR-PN. Без лікування, залежно від конкретної мутації, тривалість життя від моменту появи симптомів захворювання становить від 5 до 15 років.

Протягом багатьох років трансплантація печінки була основним методом лікування, оскільки більша частина білка транстиретину виробляється саме в печінці. Для трансплантації використовували печінку померлого донора або частину печінки здорового живого донора. Потенційними перешкодами для трансплантації печінки можуть бути незадовільний стан здоров'я багатьох пацієнтів з ATTRv, а також нестача донорських органів. Останнім часом, завдяки появі схвалених методів лікування та розробці нових лікарських засобів, трансплантацію печінки більше не застосовують як поширений метод лікування у США та багатьох інших країнах.

Новіші методи лікування спрямовані на запобігання утворенню відкладень амілоїду з неправильно згорнутого білка TTR і ґрунтуються на двох основних підходах. Один клас препаратів зменшує кількість TTR, що виробляється печінкою (засоби для пригнічення експресії гена), а інший стабілізує структуру TTR, запобігаючи його неправильному згортанню та утворенню амілоїдних фібрил (стабілізатори).
Дані свідчать, що зменшення кількості аномального білка, доступного для утворення амілоїду, може сприяти покращенню функції органів.
Наразі FDA схвалило два препарати для пригнічення експресії гена для лікування ATTR: вутрисиран (Амвуттра) та еплонтерсен (Вайнуа). Коли ці

препарати зв'язуються з цільовою матричною РНК транстиретину (мРНК TTR), яка слугує матрицею для синтезу білка TTR, клітина розщеплює та повторно використовує цю мРНК, внаслідок чого вона більше не може використовуватися для вироблення білка TTR. Простіше кажучи: «Немає мРНК TTR - немає білка TTR, а немає білка TTR - немає утворення амілоїду TTR». Хоча мета застосування цих препаратів - зупинити прогресування захворювання, проте деякі пацієнти також повідомляли про полегшення симптомів.

Першим стабілізатором, схваленим FDA для лікування пацієнтів з ATTR, став тафамідис (Віндамакс). Цей препарат запобігає неправильному згортанню мутантного білка TTR і його перетворенню на амілоїд. Другим стабілізатором, схваленим FDA, став акарамідіс (Атрубі), тоді як ще один стабілізатор - дифлунізал (Долобід) - потенційно може застосовуватися поза затвердженими показаннями (off-label). Ці пероральні препарати є низькомолекулярними сполуками, які зв'язуються з білками-попередниками та стабілізують їхню структуру, запобігаючи утворенню амілоїдних фібрил і їх накопиченню в організмі.

Як і у випадку з AL-амілоїдозом, наразі досліджують різні види терапії антитілами, які можуть безпосередньо впливати на відкладення амілоїду, що накопичилися в організмі. Ці препарати, які часто називають засобами для елімінації амілоїду (depleters), наразі проходять клінічні випробування. Завдяки безпосередньому впливу на відкладення амілоїду імунна система потенційно може ефективніше розпізнавати, дестабілізувати та видаляти їх.

ATTRwt (амілоїдоз дикого типу)

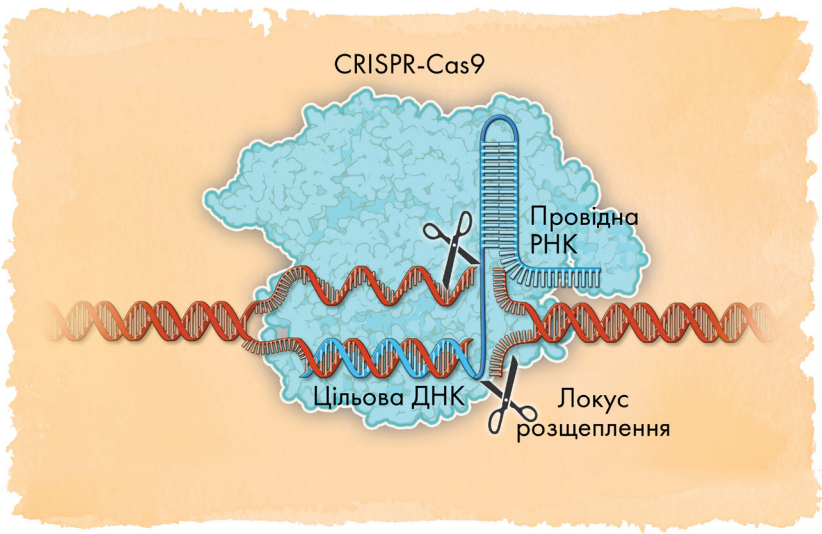
(Раніше називався «старечим системним амілоїдозом» або «віковим амілоїдозом»)

При ATTRwt-амілоїдозі, спричиненому транстиретином дикого типу, який часто називають ATTR-CM, найбільше уражається серце. Прогноз зазвичай залежить від ступеня ураження серця на момент встановлення діагнозу.

Наразі у США FDA схвалило такі методи лікування: два стабілізатори - тафамідис (Віндамакс) та акарамідіс (Атрубі), а також препарат для пригнічення експресії гена - вутрисиран (Амвуттра). Ці методи лікування

детальніше розглянуто в попередньому розділі про ATTRv. У деяких особливо тяжких випадках, якщо пацієнт відповідає суворим критеріям відбору, можна розглянути трансплантацію серця.

Ще один напрям клінічних досліджень, що стосується як ATTRv, так і ATTRwt, - це технологія CRISPR. Оскільки деякі форми амілоїдозу спричинені мутацією в гені, що міститься в ДНК людини, виникає запитання: чи можна безпосередньо впливати на сам ген або редагувати його, щоб усунути причину захворювання? Теоретично такий підхід може мати переваги порівняно з деякими методами лікування, розглянутими вище. Хоча препарати для пригнічення експресії гена переважно блокують вироблення білка TTR шляхом руйнування мРНК TTR, вони не зменшують швидкість початкового утворення мРНК TTR на основі матриці гена TTR у ДНК. Саме тому ці препарати, як і інші засоби, наприклад стабілізатори, що впливають на сам білок, необхідно застосовувати постійно для підтримання їхньої ефективності. Однак, якби саму ДНК вдалося остаточно відредагувати так, щоб мРНК певного гена більше не утворювалася, потреба в постійному впливі на мРНК TTR або білок TTR на наступних етапах цього процесу могла б зникнути. Завдяки нещодавньому науковому досягненню, відомому як CRISPR, це невдовзі може стати можливим. Технологію CRISPR можна використовувати



Редагування генів для лікування ATTR-амілоїдозу, яке наразі проходить клінічні випробування

для точного редагування генів. Це настільки значний прорив порівняно з попередніми методами редагування генів, що її винахідники отримали Нобелівську премію з хімії у 2020 році. Наразі тривають дослідження можливості застосування CRISPR для лікування амілоїдозу. Хоча переваги такого підходу здаються очевидними, необхідні подальші дослідження для вивчення довгострокових наслідків, які можуть спричинити серйозні небажані явища.

Таблицю методів лікування, які наразі застосовуються (схвалених та експериментальних) можна завантажити, відсканувавши наведений нижче QR-код:

$Aβ_2M$-амілоїдоз

При $Aβ_2M$-амілоїдозі (або амілоїдозі, пов'язаному з діалізом) трансплантація нирки вважається найкращим методом лікування для контролю симптомів. Використання низькопоточних діалізних мембран може запобігти розвитку захворювання або відтермінувати його початок.

Локалізований амілоїдоз

За наявності відкладень амілоїду в окремих ділянках організму, наприклад у сечовому міхурі або дихальних шляхах, існує кілька підходів, які дають змогу уповільнити прогресування захворювання. Після виключення системного захворювання можна розглянути хірургічне видалення відкладень, променеву терапію та лазерне лікування. У багатьох випадках доброякісного перебігу, коли захворювання не впливає на якість життя, може бути рекомендовано лікування симптомів або відмова від лікування з регулярним медичним наглядом. Як і при всіх інших формах амілоїдозу, пацієнтам рекомендують періодично проходити обстеження для контролю свого стану. На щастя, у більшості пацієнтів із локалізованим амілоїдозом захворювання

не переходить у системний амілоїдоз, що потребує хіміотерапії. При церебральній амілоїдній ангіопатії (ЦАА), що вражає головний мозок, зазвичай вживають таких заходів: забезпечують належне лікування підвищеного артеріального тиску (гіпертензії), а також ретельно переглядають доцільність застосування будь-яких препаратів, що знижують згортання крові (наприклад, антикоагулянтів або аспірину), щоб визначити, чи перевищує користь від них ризик виникнення кровотеч. Існують також методи лікування, які допомагають полегшити симптоми ЦАА, наприклад препарати для покращення пам'яті або лікування тимчасових неврологічних епізодів, що виникають у деяких пацієнтів із ЦАА. Наразі не існує лікарських засобів, для яких було б доведено здатність уповільнювати прогресування ЦАА.

Лікування симптомів амілоїдозу

Дуже важливо лікувати не лише основні причини амілоїдозу, а й симптоми захворювання. Це допомагає підтримувати якість життя пацієнта та подовжувати його тривалість.

За можливості пацієнт може продовжувати звичайну повсякденну діяльність. Однак у разі виникнення втоми або задишки може знадобитися відпочинок. Не слід перевищувати рівень фізичного навантаження, рекомендований лікарем.

Для полегшення симптомів, пов'язаних з ураженням нирок і серця внаслідок відкладення амілоїду, пацієнтам може бути необхідно приймати діуретики для збільшення утворення сечі відповідно до призначень лікаря, обмежувати кількість солі в раціоні, носити еластичні компресійні панчохи або тримати ноги в піднятому положенні, щоб зменшити набряки. Іноді пацієнтам, які раніше мали підвищений артеріальний тиск, більше не потрібні антигіпертензивні препарати, оскільки з різних причин артеріальний тиск може знизитися. Пацієнтам із дуже низьким артеріальним тиском можуть знадобитися препарати для його підвищення, щоб запобігти запамороченню та відчуттю переднепритомного стану.
У разі порушень з боку шлунково-кишкового тракту певні продукти харчування або лікарські засоби можуть допомогти впоратися з діареєю та закрепом. Іноді зміни в раціоні можуть полегшити симптоми або допомогти підтримувати масу тіла.

Хоча симптоми, спричинені ураженням нервів (нейропатією), можуть зменшуватися завдяки ефективному лікуванню амілоїдозу, для відновлення нервів може знадобитися 12-24 місяці або більше. Очікуючи, чи відбудеться таке покращення, можна застосовувати лікарські засоби для полегшення болю. Їх можна приймати перорально або наносити безпосередньо на шкіру. У разі дискомфорту, поколювання або печіння занурення ніг у теплу воду у ванночці з масажером на 15 хвилин перед сном може допомогти покращити сон. Тепла вода та вібрація стимулюють нервові волокна, які не передають больові сигнали, і блокують нервові волокна, що передають больові сигнали. Часто для контролю симптомів корисно залучати Çлікарів-спеціалістів (кардіологів або нефрологів), які мають досвід лікування амілоїдозу. Інші корисні послуги включають фізичну терапію та ерготерапію, які допомагають підтримувати або відновлювати силу й функціональні можливості під час лікування. Також можуть бути корисними послуги фахівців із лікування лімфедеми, які спеціалізуються на усуненні накопичення рідини в ногах та інших тканинах. У найтяжчих випадках також можуть розглядати трансплантацію органів.

Участь у клінічних дослідженнях

Клінічні випробування - це наукові дослідження, у межах яких перевіряють нові методи діагностики та лікування захворювань. Такі дослідження мають вирішальне значення для поглиблення розуміння амілоїдозу та розробки ефективніших методів лікування. Усі методи лікування, доступні сьогодні, були розроблені та вдосконалені завдяки безперервним клінічним дослідженням. Нині пацієнти можуть досягати тривалої стійкої ремісії захворювання, а також значного покращення функції органів.

Пацієнти, які відповідають критеріям участі, мають можливість брати участь у клінічних випробуваннях. У клінічних випробуваннях перевіряють нові методи лікування, щоб визначити, чи є вони такими ж ефективними, як наявні стандартні методи, або перевершують їх. Усі запропоновані клінічні випробування мають бути схвалені та перебувати під наглядом інституційної комісії з етики (Institutional Review Board, IRB). До складу IRB входять лікарі, науковці та представники інших сфер, які не займаються науковою діяльністю (зокрема, це можуть бути священнослужителі або інші представники

громадськості). Їхнє завдання - забезпечувати безпеку учасників клінічних випробувань.

Участь у клінічних випробуваннях є цілком добровільною. Пацієнти, які погоджуються на участь, підписують форму інформованої згоди. Учасник також має право вийти з дослідження в будь-який момент. У багатьох випадках витрати на лікування можуть покриватися в межах дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях потенційно дає пацієнтам змогу отримати доступ до нових експериментальних методів лікування ще до їх широкого впровадження. У довгостроковій перспективі це сприяє вдосконаленню лікарських засобів і методів лікування для всіх пацієнтів. Щоб дізнатися, які клінічні випробування наразі набирають учасників, можна звернутися до спеціалізованих центрів лікування амілоїдозу або відвідати ClinicalTrials.gov. Крім того, пацієнти можуть шукати наукові статті, опубліковані в рецензованих виданнях, на сайті PubMed.gov, щоб ознайомитися з уже завершеними дослідженнями.



Рання та точна діагностика разом з індивідуально підібраним планом лікування є ключовими чинниками досягнення позитивних результатів для пацієнтів та їхніх родин. Завдяки широкій спільноті медичних працівників і людей, які мають подібний досвід, Ви не залишаєтеся наодинці зі своєю проблемою.

6. ОСНОВНІ ЦЕНТРИ ЛІКУВАННЯ АМІЛОЇДОЗУ

Ми розуміємо, що існують різні причини, через які деякі пацієнти не можуть виїхати за межі штату, у якому вони проживають, щоб пройти лікування або отримати другу медичну думку. Є багато кваліфікованих лікарів, які можуть допомогти з діагностикою та лікуванням амілоїдозу. Ви не самі у боротьбі із цим захворюванням. У Сполучених Штатах Америки звертайтеся до груп підтримки пацієнтів з амілоїдозом (Amyloidosis Support Groups), щоб отримати допомогу та рекомендації. Будь ласка, надішліть електронного листа на адресу Info@AmyloidosisSupport.org.

Міжнародне товариство амілоїдозу надає довідник центрів лікування амілоїдозу. Їхній веб-сайт: https://www.isaamyloidosis.org/. Якщо Ви представляєте центр лікування амілоїдозу, але Ваш заклад не зазначено в довіднику ISA, або якщо у Вас виникли запитання, зверніться за адресою info@isaamyloidosis.org.

Якщо Ви пацієнт або особа, яка доглядає за пацієнтом, і не можете знайти центр поблизу місця проживання, напишіть на адресу info@AmyloidosisSupport.org для отримання додаткової інформації.

Консорціум з дослідження амілоїдозу надав нам інструмент для пошуку центрів лікування та клінічних випробувань, критеріям участі в яких можуть відповідати пацієнти. Відскануйте QR-код, щоб отримати докладнішу інформацію. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. ОНЛАЙН-РЕСУРСИ

Щоб отримати додаткову інформацію, зокрема про місцеві та онлайн-зустрічі груп підтримки, відвідайте:

Amyloidosis Support Groups
AmyloidosisSupport.org

Інші корисні ресурси:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

Цей інформаційний матеріал створено завдяки щедрому гранту від

The Chip Miller Amyloidosis Foundation

chipmiller.org

та таких компаній, що спеціалізуються на діагностиці й лікуванні:

Спонсори не вплинули на зміст цієї публікації.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com