

Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы

С.Н. Насонова, И.В. Жиров[✉], А.А. Шошина, Ю.Ф. Осмоловская, А.А. Аншелес, О.Я. Чайковская, С.В. Добровольская, В.Б. Сергиенко, М.А. Саидова, С.Н. Терешенко, С.А. Бойцов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить особенности диагностики амилоидной кардиомиопатии (АКМП), дифференциальной диагностики различных типов амилоидоза и их клинические проявления в условиях работы экспертного центра по данной проблеме.

Материалы и методы. Проведен анализ 150 случаев обращения в Экспертный центр по амилоидозу сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с подозрением на наличие АКМП. У 63 пациентов диагностирована АКМП, из них 25 (39,7%) – женщины, 38 (60,3%) – мужчины, средний возраст которых составил $64,1 \pm 1,5$ года. У 36 (57,1%) пациентов типирован AL-амилоидоз (амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов), у 25 (39,7%) – ATTR-амилоидоз (транстиретиновый амилоидоз), у 2 (3,2%) – AA-амилоидоз с поражением сердца (реактивный системный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией α -глобулина). Проведен анализ клинических проявлений в зависимости от типа амилоидоза, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Результаты. В большинстве случаев, в частности у 53 (84,1%) пациентов, амилоидоз манифестировал в виде признаков поражения сердца. Среди кардиальных проявлений наиболее часто встречались одышка (95,2%), общая слабость (93,7%), отеки нижних конечностей (76,2%). Для подтверждения диагноза, несмотря на высокую точность методики спекл-трекинг эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием, в редких случаях необходимо проведение биопсии (например, при сочетании клинических признаков нескольких типов амилоидоза). Биопсия пораженного органа выполнена 31 (49,2%) пациенту. От определения типа амилоидоза зависит стратегия дальнейшего патогенетического лечения. Свободные легкие цепи выявлены в 57,1% случаев, что позволило установить диагноз AL-амилоидоза. У 17 (38,6%) пациентов по данным сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом обнаружены признаки, соответствующие ATTR-АКМП, что при отрицательном результате иммунохимических исследований позволяет неинвазивно подтвердить приведенный диагноз.

Заключение. АКМП – заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Повышение информированности специалистов в отношении АКМП является важной задачей здравоохранения. При своевременной диагностике патогенетическая терапия может быть начата в ранние сроки, что позволит улучшить качество жизни и прогноз пациентов с АКМП.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, транстиретиновый амилоидоз, амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов, эхокардиография, сцинтиграфия миокарда

Для цитирования: Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Аншелес А.А., Чайковская О.Я., Добровольская С.В., Сергиенко В.Б., Саидова М.А., Терешенко С.Н., Бойцов С.А. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. Терапевтический архив. 2024;96(4):321–329. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202677

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. E-mail: izhirov@mail.ru

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Шошина Анастасия Александровна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии

Чайковская Ольга Ярославна – врач функциональной диагностики отд-ния ультразвуковой диагностики

Добровольская Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир.

Igor V. Zhiron. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Anastasiya A. Shoshina. ORCID: 0000-0002-9519-7373

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

Olga Ya. Tchaikovskaya. ORCID: 0000-0002-2251-1675

Svetlana V. Dobrovolskaya. ORCID: 0000-0003-0580-393X

Vladimir B. Sergienko. ORCID: 0000-0002-0487-6902

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives

Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhironov[✉], Anastasiya A. Shoshina, Yulia F. Osmolovskaya, Alexey A. Ansheles, Olga Ya. Tchaikovskaya, Svetlana V. Dobrovolskaya, Vladimir B. Sergienko, Marina A. Saidova, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the features of diagnosis of amyloid cardiomyopathy (ACMP), differential diagnosis of different types of amyloidosis and its clinical manifestations.

Materials and methods. Were analyzed 150 cases of patients who consulted at the Expert Center for Amyloidosis with suspicion of the presence of ACMP. 63 patients were diagnosed with ACMP: 25 (39.7%) – women, 38 (60.3%) – men, with an average age of 64.1±1.5. 36 (57.1%) patients had AL-amyloidosis (immunoglobulin amyloid light-chain amyloidosis), 25 (39.7%) – ATTR-amyloidosis (transthyretin amyloidosis), 2 (3.2%) – AA-amyloidosis with heart failure (reactive systemic amyloidosis caused by hypersecretion of α -globulin). The analysis of clinical manifestations depending on the type of amyloidosis, data of laboratory and instrumental methods of diagnosis is carried out.

Results. In most cases, 53 (84.1%) patients, amyloidosis manifested as signs of heart failure. Among cardiac manifestations, shortness of breath (95.2%), general weakness (93.7%), lower limb edema (76.2%) were the most common. To confirm the diagnosis, despite the high accuracy of the speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging of the heart with gadolinium, in rare cases a biopsy is required (e.g. there is a combination of clinical signs of several types of amyloidosis). Biopsy of the affected organ was performed in 31 (49.2%) patients. The strategy for further pathogenetic treatment depends on the determination of the type of amyloidosis. Free light chains of immunoglobulins were detected in 57.1% of cases, which allowed diagnosis of AL-amyloidosis. In 17 (38.6%) patients myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate showed signs of ATTR-amyloidosis, which with a negative result of immunochemical studies allows non-invasive diagnosis of it.

Conclusion. ACMP is a disease with an extremely adverse prognosis. Raising the awareness of specialists about ACMP is an important goal. With timely diagnosis, pathogenetic therapy can be started early, which will improve the quality of life and prognosis of patients with ACMP.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, transthyretin amyloidosis, immunoglobulin amyloid light-chain amyloidosis, echocardiography, myocardial scintigraphy

For citation: Nasonova SN, Zhironov IV, Shoshina AA, Osmolovskaya YuF, Ansheles AA, Tchaikovskaya OYa, Dobrovolskaya SV, Sergienko VB, Saidova MA, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):321–329. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202677

Введение

Повышенное внимание к проблеме амилоидоза сердца (АС) обусловлено следующими ключевыми моментами:

1) совершенствование методов диагностики, позволяющих неинвазивно не только установить диагноз амилоидной кардиомиопатии (АКМП), но и определить тип амилоидоза (например, появление технологии спекл-трекинг эхокардиографии – ЭхоКТ, активное внедрение в рутинную клиническую практику томографических и радионуклидных методов диагностики);

2) признание АС значимой недооцененной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) и аортального стеноза;

3) появление перспективных методов лечения амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоза) и транстиретинового амилоидоза (ATTR-амилоидоза) [1]. ATTR-АКМП можно разделить на наследственную форму, возникающую вследствие мутации в гене транстиретиона (*TTR*) – ATTRh, и дикий тип – ATTRwt, при котором мутация не идентифицирована, а отложение амилоида происходит ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров *TTR* печенью [2].

В настоящее время известно более 36 белков-предшественников амилоида, из них по меньшей мере 17 могут привести к развитию системного поражения органов [3], а также 9 типов белков-предшественников амилоида, обладающих свойством формировать депозиты в интерстиции миокарда. Некоторые из них являются крайне редкими (A α roAI, A α roAII, A α roAIV, A β 2M, AFib, AGel), в редких случаях поражается сердце при реактивном системном амилоидозе (СА), вызванном гиперсекрецией α -глобулина, т.е. при AA-амилоидозе. С AL- и ATTR-амилоидозом ассоциированы 98% случаев АКМП [4]. Поражение сердца является основной причиной смертности при СА независимо от типа амилоида [5].

Клинические проявления СА вариабельны и зависят от типа белка-предшественника амилоида и органов, вовлеченных в патологический процесс [1]. Классическое проявление АКМП – развитие ХСН с сохраненной ФВ. По мере прогрессирования заболевания наблюдается также прогрессивное снижение ФВ левого желудочка (ЛЖ) с развитием тяжелой ХСН. Во многих случаях отмечается поражение проводящей системы сердца с развитием атриовентрикулярной, синотриальной или внутрижелудочковой блокады. Нередко первым проявлением АКМП являются нарушения ритма сердца (НРС), как наджелудочковые (фибрилляция/трепетание предсердий), так и желудочковые [6].

Экстракардиальные симптомы при системном амилоидном поражении неспецифичны, однако их выявление способствует постановке диагноза. При поражении почек могут наблюдаться неселективная протеинурия, признаки нефротического синдрома. При сопутствующем поражении периферической нервной системы (ПНС) зачастую диагностируют полинейропатию как верхних конечностей (ВК), так и нижних (НК), которая преимущественно встречается при ATTR-амилоидозе. У 10–15% возникает билатеральный синдром карпального канала (СКК), который нередко требует хирургического лечения [7]. В исследовании В. Sperry и соавт. (2018 г.) установлено, что из 98 пациентов (средний возраст – 68 лет, 51% – мужчины) у 10 (10,2%) по данным гистологического исследования выявлен амилоид (7 – ATTR, 2 – AL, 1 – неизвестный тип). У 2 пациентов выявлены мутации в гене *TTR*, у 2 при обследовании диагностирована АКМП, 3 больным инициирована патогенетическая терапия (ПГТ) [8, 9].

С начала XXI в. число диагностированных случаев АС увеличивается. По данным американского метаанализа, включавшего 121 122 пациента с АКМП, за 2000–2012 гг. распространенность АКМП увеличилась с 18 человек (95% доверительный интервал – ДИ 17,5–18,5) на 100 тыс. населения

Таблица 1. Структура пациентов с АКМП по возрастным категориям**Table 1. Structure of patients with amyloid cardiomyopathy (AC) by age categories**

Возраст, полных лет	Абс. (%), n=63
30–39	2 (3,2)
40–49	4 (6,3)
50–59	10 (15,9)
60–69	28 (44,4)
70–79	14 (22,2)
Старше 80	5 (8)

до 55 (95% ДИ 54,3–56) на 100 тыс. населения; $p < 0,01$. Первичная заболеваемость среди 38 254 проанализированных случаев за аналогичный период времени увеличилась с 8 (95% ДИ 7,5–8,2) до 16,6 (95% ДИ 16,2–17,1) на 100 тыс. населения в год; $p < 0,01$ [3]. Тем не менее реальная распространенность АС все еще остается недооцененной в общей популяции. Официальные данные по заболеваемости и распространенности АКМП в Российской Федерации отсутствуют.

Принимая во внимание растущую заболеваемость АС в мире, которая характеризуется крайне высокой степенью летальности, созданы специализированные экспертные амилоидные центры. В настоящее время подобные центры существуют в США, Германии, Австрии, Испании, Израиле, Греции, Австралии, Великобритании. В 2021 г. в Российской Федерации создан первый и пока единственный в стране Экспертный центр по АС (ЭЦАС) на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Частота выявляемости АКМП в экспертных учреждениях выше, что обусловлено несколькими причинами:

1) направляются пациенты с косвенными признаками АКМП;

2) центры оснащены высококвалифицированными кадрами и современным оборудованием, что позволяет диагностировать и типировать амилоидоз.

Материалы и методы

В ЭЦАС ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» за указанный период направлены 152 пациента с подозрением на АКМП: 59 (38,8%) – в 2021–2022 гг., 93 (61,2%) – в 2022–2023 гг. В течение 1-го года работы ЭЦАС число самостоятельно обратившихся пациентов составило 35 (59,3%), специалистами направлены 22 (37,2%), а также АКМП заподозрена у 2 (3,3%) больных, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в связи с иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В течение 2-го года число пациентов, направленных врачами-кардиологами и врачами первичного звена, увеличилось до 54 (58%), число больных, уже находящихся на стационарном лечении по иным причинам, – до 5 (5,3%), число самостоятельно обратившихся – до 34 (36,5%) человек.

Кроме того, наблюдается расширение географии обращений в ЭЦАС, в частности поступают пациенты из регионов Центральной России, Южного Федерального, Сибирского, Дальневосточного округов.

В ЭЦАС обращались/направлены пациенты, имеющие признаки, которые могут указывать на наличие АС, такие как гипертрофия миокарда ≥ 12 мм, нарушение диастолической дисфункции по рестриктивному типу по данным ЭхоКГ, явления ХСН, признаки полинейропатии ВК или НК.

Результаты

Все 152 человека с подозрением на АКМП тщательно обследованы в соответствии с существующим каскадным алгоритмом диагностики АКМП, из них у 87 диагноз АКМП не подтвержден. Им диагностированы иные заболевания, в частности: ишемическая болезнь сердца – 37 (42,5%), гипертрофическая КМП – 14 (16,1%), стеноз устья аорты умеренной/тяжелой степени – 23 (26,5%), гипертоническое сердце – 13 (14,9%). Других инфильтративных заболеваний или болезней накопления в данной группе не выявлено.

У 63 пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном обследовании, подтвержден диагноз АКМП (AL, ATTR, AA), из них 25 (39,7%) – женщины, 38 (60,3%) – мужчины, средний возраст которых составил $64,1 \pm 1,5$ года. Возраст самого молодого пациента с АКМП составил 37 лет, самого пожилого – 87. Структура пациентов по возрастным категориям представлена в **табл. 1**.

Среди всех подтвержденных случаев АКМП у 36 (57,1%) пациентов типирован AL-амилоидоз, у 25 (39,7%) – ATTR-амилоидоз, у 2 (3,2%) – AA-амилоидоз с поражением сердца. Кроме того, больным с диагностированной ATTR-АКМП выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных или условно патогенных вариантов в гене *TTR*. Так, у 16 (64%) человек диагностирован ATTRh-амилоидоз. Родственникам пробанда 1-й линии родства рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования и лабораторно-инструментального обследования при обнаружении мутации. У 7 человек (дети, братья/сестры пробандов) выявлен аналогичный вариант мутации, однако в настоящее время ни у одного из них признаков амилоидного поражения сердца не обнаружено. Всем носителям мутации рекомендовано диспансерное наблюдение с целью как можно более раннего выявления АКМП при манифестации фенотипических проявлений. У 9 (36%) пациентов с ATTR-амилоидозом мутация в гене *TTR* не найдена, что позволило установить диагноз ATTRwt-АКМП.

Согласно проведенному анализу в более молодом возрасте манифестирует ATTRh-АКМП (медиана возраста клинической манифестации – 59 лет; $p = 0,049$). Однако среди пациентов с AA- и AL-амилоидозом диагноз устанавливается статистически значимо раньше, чем у больных с ATTR (медианы возраста составили 46 лет и 62,5 года; $p = 0,021$ и $0,026$ соответственно). Наименьший срок между клинической манифестацией заболевания и первичной постановкой диагноза наблюдается при AL-амилоидозе (1 год; $p = 0,026$), что в большинстве случаев обусловлено неблагоприятным прогнозом и быстрым прогрессированием основного заболевания с развитием тяжелой ХСН (**табл. 2**).

Амилоидоз клинически манифестировал в виде: признаков поражения сердца (явлений ХСН, перебоев в работе сердца, нарушений проводимости сердца) – у 53 (84,1%) пациентов; неврологической симптоматики (полинейропатии ВК и/или НК, СКК) – у 7 (11,1%); поражения почек (массивной протеинурии, хронической почечной недостаточности) – у 3 (4,8%). Характеристика дебюта заболевания в зависимости от типа амилоидоза представлена в **табл. 3**.

Явления полинейропатии ВК и/или НК, СКК и иные неврологические проявления наиболее часто наблюдали в дебюте ATTRh. AL-амилоидоз в большинстве случаев манифестировал в виде кардиальных проявлений. При AA-амилоидозе в 100% случаев наблюдалось поражение почек в дебюте заболевания.

Таблица 2. Возрастные характеристики пациентов с АКМП в зависимости от типа

Table 2. Age characteristics of patients with AC by type

Возрастные характеристики групп	Тип АКМП, медиана (IQR)				p
	AL	ATTRh	ATTRwt	AA	
Возраст манифестации заболевания, полных лет	60,5 (55–67,5)	59 (52,5–65)	75 (65–75)	45,5 (36–55)	p=0,016* p _{ATTRh-ATTRwt} =0,049* p=0,007*
Возраст первичной постановки диагноза, полных лет	62,5 (56–69)	63 (57,5–68,5)	75 (67–79)	46 (37–55)	p _{AA-ATTRwt} =0,021* p _{AL-ATTRwt} =0,026* p=0,006*
Срок с момента появления первых симптомов до первичной постановки диагноза, полных лет	1 (0,9–2)	2 (1,5–6)	2 (1–5)	0,9 (0,7–1)	p _{AL-ATTRh} =0,011*

* Здесь и далее в табл. 5: различия показателей статистически значимы; p<0,05.

Таблица 3. Характеристика дебюта заболевания в зависимости от типа амилоидоза, абс. (%)

Table 3. Characteristics of the onset of the disease are presented depending on the type of amyloidosis

Дебют заболевания	Тип АКМП			
	AL	ATTRh	ATTRwt	AA
Неврологическая симптоматика	1 (2,8)	5 (31,3)	1 (11,1)	0 (0)
Кардиальные проявления	34 (94,4)	11 (68,7)	8 (88,9)	0 (0)
Поражение почек	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	2 (100)

Диагностика амилоидоза включает 3 основных этапа:

1) подозрение на наличие заболевания (комплексный анализ косвенных данных, которые могут указывать на амилоидоз, наличие «красных флагов»);

2) подтверждение наличия заболевания (спекл-трекинг ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием, гистологическое исследование биоптатов в поляризованном свете с окраской Конго красным);

3) установление типа амилоидоза (иммунохимические исследования сыворотки крови/мочи, скинтиграфия миокарда (СМ) с ^{99m}Tc-пирофосфатом (PYP), иммуногистохимическое исследование биоптатов с панелью антисывороток к белкам-предшественникам амилоида).

Проанализирована частота встречаемости различных симптомов и признаков при АКМП (табл. 4). Среди кардиальных проявлений наиболее часто встречаются такие неспецифичные симптомы и признаки, как одышка (95,2%), общая слабость (93,7%), отеки НК (76,2%). По данным рентгенографии органов грудной клетки в 68,3% случаев выявлены признаки венозного застоя в легких, у 57 (90,5%) пациентов из 63 диагностирована ХСН.

Среди экстракардиальных проявлений 87,3% пациентов предъявляли жалобы на чувство онемения/парестезии конечностей, что свидетельствует о вовлечении ПНС, у 65,5% выявлено поражение вегетативной НС в виде тенденции к артериальной гипотонии, что в значительной мере ограничивает возможности симптоматической терапии. В 60 (95,1%) случаях из 63 диагностировано сопутствующее поражение почек в виде протеинурии (50,7%) или хронической болезни почек (44,4%).

Одним из «красных флагов» АКМП является стойкое повышение плазменной концентрации мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и тропонина при отсутствии острого очагового поражения миокарда. Так, медиана концентрации NT-proBNP составила 6101 (2139–8632) пг/мл, медиана концентрации тропонина – 97,8 (34,1–221) пг/мл. Статистически значимых различий при сравнении рассматриваемых лабораторных маркеров в зависимости от типа амилоидоза не получено (p=0,076 и 0,123 соответственно). Данные представлены в табл. 5.

Всем пациентам выполнены стандартные рутинные исследования. По данным электрокардиограммы косвенными признаками АКМП являлись низкий вольтаж комплексов QRS (n=41, 65,1%), «псевдоинфарктный» паттерн (n=40, 63,5%). Количественным критерием низкого вольтажа комплексов QRS являлась амплитуда всех QRS в отведениях конечностей <5 мм (суммарно RI+RII+RIII<15 мм). Признаки очагово-рубцовых поражений наиболее часто были локализованы в передне-перегородочной области (52,5%), реже соответствовали передней локализации (22,5%). Лишь у 4 (10%) человек анамнестически имелись данные о перенесенном инфаркте миокарда либо о гемодинамически значимом поражении коронарных артерий по данным коронароангиографии, соответствующих зонам рубцовых поражений.

У 44 (69,8%) пациентов с АКМП диагностированы НРС. Наиболее частым НРС являлась фибрилляция предсердий, выявленная у 20 (31,7%) пациентов, в 55% случаев – пароксизмальная форма, в 45% – постоянная. У 14 (22,2%) больных регистрировались жизнеугрожающие желудочковые НРС, что у 3 (21,4%) человек потребовало имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Нарушения проводимости сердца выявлены у 39 (61,9%) человек. Наиболее часто диагностируемая патология проводящей системы – внутрижелудочковая блокада (49,2%), реже – атриовентрикулярная блокада (34,9%). Имплантация электрокардиальной системы выполнена впоследствии у 3 (7%) пациентов (рис. 1).

По данным ЭхоКГ критериями АКМП являются зернистость миокарда, утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) и/или задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ)>12 мм, нарушения диастолической функции по рестриктивному типу. Кроме того, оценивали ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, наличие стеноза устья аорты. Всем пациентам выполнена спекл-трекинг ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда.

Наиболее распространенный – рестриктивный фенотип, наблюдавшийся у 83% пациентов, из них 8,6% имели ФВ<40%, при этом толщина стенок ЛЖ была увеличена.

Таблица 4. Частота встречаемости кардиальных и экстракардиальных проявлений амилоидоза, абс. (%)**Table 4. Prevalence of cardiac and extracardiac manifestations of amyloidosis**

Симптомы	AL, n=36	ATTRh, n=16	ATTRwt, n=9	AA, n=2	Всего, n=63
<i>Кардиальные</i>					
Одышка	36 (57,1)	15 (23,8)	9 (14,3)	0 (0)	60 (95,2)
Общая слабость	34 (54)	16 (25,4)	8 (12,7)	1 (1,6)	59 (93,7)
Ощущение перебоев в работе сердца	15 (23,8)	5 (7,9)	1 (1,6)	0 (0)	21 (33,3)
Обморочные состояния	7 (11,1)	1 (1,6)	3 (4,8)	1 (1,6)	12 (19,1)
Предобморочные состояния	6 (9,5)	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,6)	8 (12,7)
Отеки НК	29 (46)	12 (19,1)	7 (11,1)	0 (0)	48 (76,2)
Асцит	4 (6,3)	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	7 (11,1)
Венозный застой в легких	27 (42,9)	9 (14,3)	7 (11,1)	0 (0)	43 (68,3)
Наличие ХСН	34 (54)	14 (22,2)	9 (14,3)	0 (0)	57 (90,5)
Давящие боли в области сердца	10 (15,9)	3 (4,8)	5 (7,9)	0 (0)	18 (28,6)
<i>Экстракардиальные</i>					
Снижение массы тела	13 (20,6)	2 (3,2)	0 (0)	1 (1,6)	16 (25,4)
Поражение ПНС	28 (44,4)	26 (41,3)	1 (1,6)	0 (0)	55 (87,3)
Полинейропатия ВК	6 (9,5)	10 (15,9)	0 (0)	0 (0)	16 (25,4)
Полинейропатия НК	10 (15,9)	11 (17,5)	1 (1,6)	0 (0)	22 (35)
Осиплость	11 (17,5)	2 (3,2)	0 (0)	0 (0)	13 (20,7)
СКК	1 (1,6)	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	4 (6,4)
<i>Поражение вегетативной НС</i>					
Гипотония	26 (41,7)	10 (15,9)	4 (6,3)	1 (1,6)	41 (65,5)
Поражение органа зрения	5 (7,9)	3 (4,8)	4 (6,3)	1 (1,6)	13 (20,6)
Глаукома	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Слезотечение	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
Сосудистые изменения	3 (4,8)	1 (1,6)	4 (6,3)	1 (1,6)	9 (14,3)
Сухость глаз	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)
Поражение мягких тканей	20 (31,7)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	21 (33,3)
Геморрагические высыпания, периорбитальная пурпура	12 (19)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	13 (20,6)
Макроглоссия	8 (12,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (12,7)
Поражение почек	36 (57)	12 (19)	11 (17,5)	1 (1,6)	60 (95,1)
Хроническая болезнь почек	13 (20,6)	8 (12,7)	7 (11,1)	0 (0)	28 (44,4)
С2-стадии	3 (4,8)	3 (4,8)	1 (1,6)	0 (0)	7 (11,2)
С3а-стадии	5 (7,9)	3 (4,8)	3 (4,8)	0 (0)	11 (17,5)
С3б-стадии	5 (7,9)	1 (1,6)	3 (4,8)	0 (0)	9 (14,3)
С4-стадии	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)
С5-стадии	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Протеинурия	23 (36,5)	4 (6,3)	4 (6,3)	1 (1,6)	32 (50,7)
Поражение желудочно-кишечного тракта	10 (15,9)	3 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	14 (22,3)
Диарея	5 (7,9)	3 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	9 (14,3)
Запоры	5 (7,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7,9)
Поражение дыхательной системы (плевры)	5 (7,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7,9)

У 6% пациентов определяли гипертрофический фенотип без явных признаков рестрикции, у 6% – сочетание ATTR-AC с аортальным стенозом от умеренной до тяжелой степени тяжести. Минимальные структурные изме-

нения выявлены у 3%, а носителями мутантного гена, без клинических проявлений, являлись 2%.

Медиана ФВ ЛЖ составила 53 (42–60)%. Признаки утолщения МЖП и/или ЗСЛЖ выявлены в 95,2% случаев. Меди-

Таблица 5. Сравнение плазменной концентрации NT-proBNP и тропонина в зависимости от типа амилоидоза, медиана (IQR)

Table 5. Comparison of plasma concentrations of NT-proBNP and troponin by type of amyloidosis

Лабораторные показатели, нг/мл	AL, n=36	ATTRh, n=16	ATTRwt, n=9	AA, n=2	p
NT-proBNP	6815,5 (3295–10 680,5)	2514 (754,1–5755,5)	3270 (1321–8556)	4423,5 (215–8632)	0,076*
Тропонин	154 (48,5–299,9)	37,9 (23,4–130,3)	94,2 (41,3–165)	198,2 (32,4–364)	0,123*

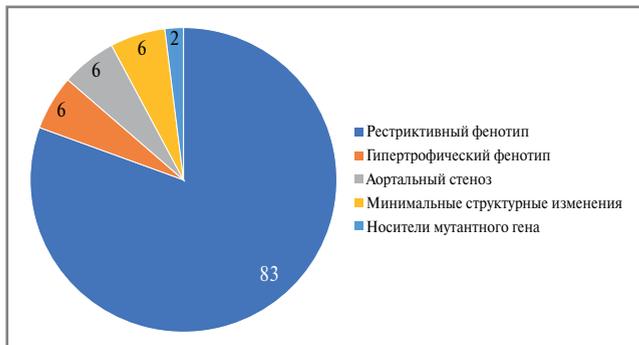


Рис. 1. Наиболее распространенные ЭхоКГ-фенотипы у пациентов с АКМП, %.

Fig. 1. The most common echocardiogram phenotypes in patients with AC, %.

ана толщины МЖП и ЗСЛЖ составила 16 (14–18) мм. Нарушения диастолической дисфункции определяли в 95,2% случаев. Легочную гипертензию наблюдали у 85,7% пациентов, среднее значение систолического давления в легочной артерии составило 40,5±11 мм рт. ст. (95% ДИ 37,8–43,3).

По данным спекл-трекинг ЭхоКГ определено снижение глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain – GLS) и выявлена характерная картина в виде снижения деформации базальных и средних сегментов ЛЖ (бледно-голубой и розовый цвет) с сохраненной деформацией верхушечных сегментов (красный цвет), что является чувствительным и специфичным признаком AC [10]. Типичная картина представлена на рис. 2.

Однако по данным метаанализа, проведенного T. Yingchoncharoen и соавт. [11], GLS является зависимой от изменения постнагрузки переменной.

Новым неинвазивным методом анализа давления-деформации ЛЖ является оценка индекса глобальной работы (Global Work Index – GWI) миокарда ЛЖ. Данный показатель включает в себя работу, совершенную миокардом от закрытия до открытия митрального клапана, и имеет хорошую межоператорскую воспроизводимость [12], что особенно важно при динамическом наблюдении пациентов с амилоидозом, находящихся на специфической терапии.

При AC обнаружена достоверная корреляция GWI с NT-proBNP, расчетной скоростью клубочковой фильтрации, высокочувствительным анализом крови на тропонин I.

Преимуществом использования данной методики является то, что в сравнении с GLS оценка GWI и индекса отношения работы апикального к базальному сегменту (Apical-to-Basal work ratio – AB work ratio) имеет прогностическое значение, предсказывая как риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), так и смертность от всех причин [13]. Параметры GWI также используются для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения пациентов,

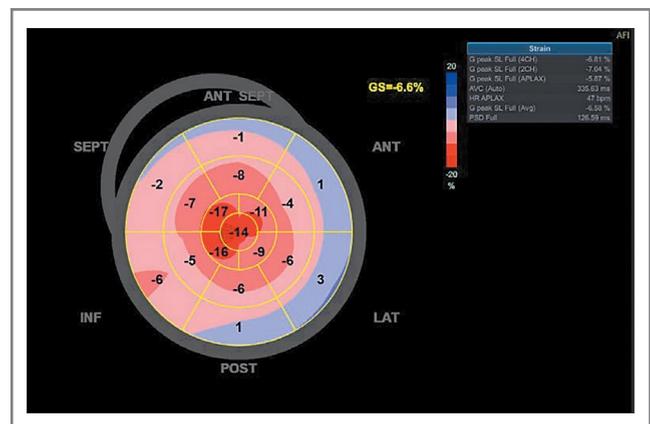


Рис. 2. Типичная картина спекл-трекинг ЭхоКГ при АКМП.

Fig. 2. Typical pattern of speckle tracking echocardiography in AC.

находящихся на специфической терапии [14]. Выявлена корреляция GWI с уровнем артериального давления, низкое значение которого связано с большей смертностью у пациентов с AC [15] (рис. 3).

Исследование параметров работы миокарда открывает перспективы для их использования при оценке тяжести состояния больных, возможной дифференциальной диагностики между различными формами AC (AL и ATTR). Так, по данным G. Palmiero и соавт. (2021 г.), глобальная эффективность работы (GWE) была ниже у пациентов с AL-типом по сравнению с пациентами с ATTR-типом, подразумевая, что дисфункция миокарда у пациентов с AL-AC была более выраженной [16].

Среди больных с ATTR-типом 4 пациента находились на специфической терапии тафамидисом и проходили динамическое наблюдение. Динамика показателей ЭхоКГ представляет особый интерес. Клинический пример представлен на рис. 4.

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием проведена у 42 (66,7%) пациентов, в 90,5% случаев имелись признаки, характерные для амилоидоза, в 9,5% – признаки гипертрофической КМП.

У 31 (49,2%) пациента имелись показания к проведению биопсии (сомнительные результаты исследований/ сочетание клинических признаков нескольких типов амилоидоза, не позволяющие установить диагноз). Выполнена биопсия: слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки (29%), миокарда (25,8%), СО прямой кишки (22,6%), подкожно-жировой клетчатки (16,1%), СО ротовой полости (3,2%), почки (3,2%). Амилоидные депозиты выявлены практически во всех случаях (96,8%).

Последним, но не менее важным этапом диагностики является определение типа амилоидоза, от которого зависит стратегия дальнейшей ПГТ. На данном этапе вы-

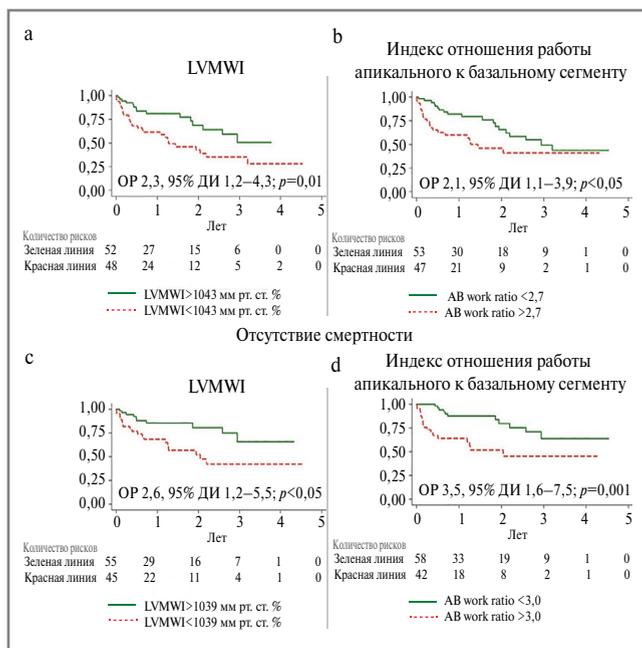


Рис. 3. Корреляция риска MACE с параметрами работы миокарда [13].

Примечание. LVMWI (Left Ventricular Myocardial Work Index) – индекс глобальной функции ЛЖ.

Fig. 3. Correlation of the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) with the parameters of myocardial function [13].

полняется иммунохимическое исследование, а также СМ с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) – ^{99m}Tc -РУР. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов выявлены в 57,1% случаев, что позволило в дальнейшем установить диагноз AL-амилоидоза.

Радиоизотопное исследование ^{99m}Tc -РУР выполняется в 2 режимах: планарной скintiграфии и однофотонной эмиссионной томографии (ОЭКТ). Ввиду новизны использования в мировой практике данного метода у пациентов с АКМП важной задачей стала разработка оптимального протокола записи и обработки радионуклидных исследований. Установлено, что укладка пациента должна осуществляться не ранее чем через 3 ч после инъекции РФП, поскольку в более ранние сроки сохраняется циркуляция РФП в пуле крови, имитирующая при планарном исследовании сигнал от миокарда. Приведенный феномен в большей мере выражен у пациентов с ХСН и является частой причиной ложноположительных заключений. При планарном исследовании отмечается целесообразность сбора не менее чем 1 млн импульсов в матрицу 128×128 пиксел, что обеспечивает четкое, но лишенное зернистости изображение, пригодное для точного измерения показателя «сердце/контралатеральная сторона» (H/Cl). Для обеспечения приемлемой длительности исследования рекомендуется вводить РФП активностью 20 мКи. Томографический режим исследования должен включать 32 проекции в матрицу 64×64 пиксел. Рекомендуется проводить гибридную визуализацию с совмещением с данными компьютерной томографии (КТ) – режим ОЭКТ/КТ, т.к. только в этом случае удастся достоверно разделить сигнал от стенок миокарда и остаточного сигнала от пула крови.

СМ и ОЭКТ/КТ миокарда выполнены у 70 пациентов, в том числе у 44 – с клинико-диагностическими призна-

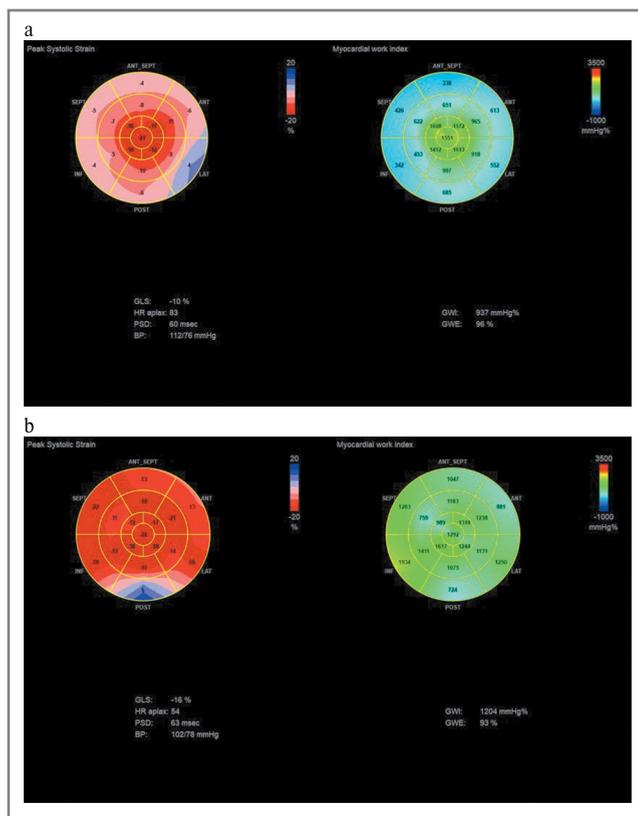


Рис. 4. Картина спекл-трекинг ЭхоКГ и работы миокарда при АКМП пациентки К. с AL-амилоидозом: а – до лечения; б – через 1 год после лечения.

Fig. 4. Pattern of speckle tracking echocardiography and myocardial function in AC of patient K. with AL-amyloidosis: a – before therapy; b – 1 year after therapy.

ками AC. У 17 (38,6%) по данным ОЭКТ/КТ выявлены признаки, соответствующие ATTR-АКМП, что при отрицательном результате иммунохимических исследований позволяет неинвазивно установить диагноз ATTR-АКМП. У 2 пациентов с терминальной стадией AL-амилоидоза по данным СМ установлены Grade 2 (1 случай) и Grade 3 (1 случай). Распределение итоговых диагнозов в зависимости от результатов ОЭКТ по Grade представлено в **табл. 6**.

Основой ПГТ AL-амилоидоза является химиотерапия. Все пациенты направлены в учреждения гематологического профиля для назначения оптимальной схемы терапии. Химиотерапия проведена 26 (72,2%) из 36 пациентов. Для лечения ATTR-амилоидоза в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован единственный препарат – стабилизатор транстиретина – тафамидис. ПГТ ATTR тафамидисом рекомендована 13 (52%) пациентам из 25. Все пациенты с AA-амилоидозом в настоящее время получают иммуносупрессивную терапию.

Обсуждение

По данным мировой литературы, в специализированных амилоидных центрах частота выявления 2 наиболее часто встречаемых типов АКМП составляет: 71% – ATTR, 29% – AL, а частота выявления ATTRh и ATTRwt – 64 и 36% соответственно [17]. С одной стороны, растет осторожность специалистов в отношении ATTR-АКМП, совершенствуются методы и возможности неинвазивной диагности-

Таблица 6. Значения H/CI и распределение итоговых диагнозов в зависимости от результатов ОЭКТ по Grade

Table 6. H/CI values and distribution of final diagnoses depending on the results of single-photon emission tomography by Grade

Диагноз	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Всего
H/CI	1,21±0,12	1,38±0,14	1,58±0,15	1,89±0,29	
ATTR	0	0	4	13	17
AL	11	12	1	1	25
AA	1	1	0	0	2
Гипертрофическая кардиомиопатия	7	0	0	0	7
Рестриктивная кардиомиопатия иной этиологии	4	0	0	0	4
Другие причины гипертрофии ЛЖ (в том числе гипертоническая болезнь)	15	0	0	0	15

ки, с другой – AL-амилоидоз протекает более агрессивно, в части случаев ассоциирован со злокачественными заболеваниями. Такие пациенты наиболее часто попадают в поле зрения гематологов и/или онкологов.

В нашей стране исторически изучением СА занимаются сотрудники кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, неврологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». В.В. Рамеев и соавт. (2019 г.) сообщали, что в 1995–2017 гг. находились под наблюдением 359 пациентов с СА, из которых 110 имели AL-амилоидоз, ATTR диагностирован у 5% больных. Авторы также обращают внимание на тот факт, что диагноз амилоидоза выносится крайне поздно: от момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходит 69 (42; 94) мес, что может драматически влиять на прогноз пациентов с амилоидозом [18, 19]. К сожалению, диагноз может быть установлен только по данным посмертного патолого-анатомического исследования. До 42,1% случаев диагноз установлен на аутопсии [19]. Кроме того, частота встречаемости амилоидоза зависит и от типа лечебного учреждения. Так, по данным Е.В. Резник и соавт. (2019 г.), с 2008 по 2019 г. по результатам биопсийных исследований СА диагностирован у 56 из 445 967 пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар (0,0126%; 12,6/100 тыс.) [20].

Несмотря на общность патогенеза, клиническая картина всех типов амилоидоза радикально отличается. Данные, полученные при анализе собственного опыта, в отношении клинического течения разных типов АС и частоты встречаемости симптомов и признаков сопоставимы с данными мировой литературы [21].

Типичной для амилоидоза картиной по данным спекл-трекинг ЭхоКГ является “apical sparing” – феномен, при котором наблюдается снижение GLS в базальных сегментах ЛЖ при сохраненной GLS в верхушечных сегментах [22]. В нашем исследовании практически у всех пациентов наблюдались признаки, характерные для АКМП. Лишь в нескольких случаях получены негативные результаты, которые, вероятно, обусловлены ранними начальными этапами ремоделирования сердца.

«Золотым стандартом» подтверждения диагноза амилоидоза является биопсия пораженного органа с последующим гистологическим исследованием биоптатов в поляризованном свете, с окраской Конго красным. Учитывая высокий риск осложнений эндокардиальной биопсии, при СА допускается проведение биопсии иных органов (СО двенадцатиперстной кишки/прямой кишки, слюнной железы, почки) [23]. По данным мировых специализиро-

ванных центров, эндокардиальную биопсию проводят менее чем в 20% случаев, одной из причин чего является отсутствие возможности проведения СМ с РУР [17].

СМ с РУР позволяет в короткие сроки провести дифференциальный диагноз АКМП, а также избежать инвазивного вмешательства с высоким риском осложнений [24].

Заключение

Создание ЭЦАС на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» позволило решить большинство из имеющихся в настоящее время задач. Увеличивается выявляемость больных с АКМП, что обусловлено наличием высококвалифицированных специалистов и новейших современных методов диагностики. Опыт коллег и собственные наблюдения демонстрируют необходимость развития тесного сотрудничества со специалистами других специальностей: гематологами, неврологами, нефрологами. Кроме того, повышение образовательного уровня врачей первичного звена, общей практики, врачей-кардиологов наряду с развитием сети специализированных амилоидных центров позволит улучшить раннюю диагностику АКМП. К сожалению, большинство пациентов попадают в специализированный центр уже на поздних стадиях заболевания, когда даже при старте ПТ качество жизни и прогноз остаются неблагоприятными. Деятельность ЭЦАС позволяет имплементировать накопленные данные в практику деятельности региональных учреждений здравоохранения, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи и клинические исходы у данной группы больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АКМП – амилоидная кардиомиопатия
 АС – амилоидоз сердца
 ВК – верхние конечности
 ДИ – доверительный интервал
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
 КТ – компьютерная томография
 ЛЖ – левый желудочек
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 НК – нижние конечности
 НРС – нарушение ритма сердца
 ОЭКТ – однофотонная эмиссионная томография
 ПГТ – патогенетическая терапия
 ПНС – периферическая нервная система
 РФП – радиофармпрепарат
 СА – системный амилоидоз
 СКК – синдром карпального канала
 СМ – сцинтиграфия миокарда
 СО – слизистая оболочка

ФВ – фракция выброса
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭхоКГ – эхокардиография
 ЭЦАС – Экспертный центр по амилоидозу сердца
 АА-амилоидоз – реактивный системный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией α -глобулина
 AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов
 ATTRwt – дикий тип амилоидоза
 ATTR-амилоидоз – транстиретиновый амилоидоз
 GLS – глобальная продольная деформация
 GWE – глобальная эффективность работы
 GWI – индекс глобальной работы
 H/Cl – показатель «сердце/контралатеральная сторона»
 hATTR – наследственная форма амилоидоза
 MACE – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
 NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон
 PYP – пирофосфат
 TTR – транстиретин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramaniam K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1471-84. DOI:10.1007/s10741-021-10162-1
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-92. DOI:10.1111/joim.13169
- Chen A, Chen YM. Donepezil, a potential therapeutic agent for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):233. DOI:10.1002/ehf.214
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl. 2):s30-5. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Gertz MA. Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):479-88. DOI:10.1016/j.hfc.2022.02.005
- Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304-11. DOI:10.1159/000506617
- Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2040-50. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.092
- Gilstrap L, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):e005407. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407
- Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8. DOI:10.1136/heartjnl-2012-302353
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91. DOI:10.1016/j.echo.2012.10.008
- Roger-Rollé A, Cariou E, Rguez K, et al. Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis? *Open Heart.* 2020;7(2). DOI:10.1136/openhrt-2020-001346
- Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, et al. Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(6):695-704. DOI:10.1093/ehjci/jeaa097
- Giblin GT, Cuddy SAM, González-López E, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(8):1029-39. DOI:10.1093/ehjci/jeac049
- Escher F, Senoner M, Doerler J, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1):78-88. DOI:10.1007/s00392-019-01490-2
- Palmiero G, Rubino M, Monda E, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Heart Failure Patients with Cardiac Amyloidosis: Pathophysiological Implications and Role in Differential Diagnosis. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31(3):157-64. DOI:10.4103/jcecho.jcecho_16_21
- Nativi-Nicolau J, Sarswat N, Fajardo J, et al. Best Practices in Specialized Amyloidosis Centers in the United States: A Survey of Cardiologists, Nurses, Patients, and Patient Advocates. *Clin Med Insights Cardiol.* 2021;15:11795468211015230. DOI:10.1177/11795468211015230
- Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П., и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(3):349-58 [Rameev VV, Myasnikov RP, Vinogradov PP, et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(3):349-58 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358
- Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(2):49-56 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2019;28(2):49-56 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-2-49-56
- Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л., и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2496 [Reznik EV, Stepanova EA, Nguyen TL, et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2496 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2496
- Nativi-Nicolau J, Fine NM, Ortiz-Pérez JT, et al. Clinical manifestations and healthcare utilization before diagnosis of transthyretin amyloidosis. *J Comp Eff Res.* 2022;11(14):1031-44. DOI:10.2217/cer-2022-0074
- Kyrouac D, Schiffer W, Lennep B, et al. Echocardiographic and clinical predictors of cardiac amyloidosis: limitations of apical sparing. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):385-97. DOI:10.1002/ehf2.13738
- Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):312-21. DOI:10.1159/000508022
- Panagiotopoulos I, Papatheodorou E, Anastasakis A, et al. Transthyretin (Pro24Ser) variant amyloidosis: A case report of the first patient in Greece. *Hell J Nucl Med.* 2023;26(2):145-9. DOI:10.1967/s002449912585

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2024



OMNIDOCTOR.RU