

На правах рукописи

Шошина Анастасия Александровна

**Особенности клинического течения и радионуклидной диагностики
амилоидоза сердца**

Специальность 3.1.20 «Кардиология»

Специальность 3.1.25 «Лучевая диагностика»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2026

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и отделе радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Жиров Игорь Витальевич**

доктор медицинских наук, профессор **Аншелес Алексей Аркадьевич**

Официальные оппоненты:

Андреев Денис Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники кардиологии Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Джигоева Ольга Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, директор Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardio.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинский наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бремя амилоидоза сердца в современном обществе значительно увеличивается. Однако, реальная распространенность амилоидоза сердца в общей популяции остается недооцененной. На сегодняшний день проблема ранней первичной диагностики амилоидной кардиомиопатии (АКМП) и дальнейшего типирования белка-предшественника является крайне значимой для улучшения прогноза. Наблюдается низкая настороженность врачей, а обширная клиническая картина и отсутствие патогномоничных симптомов затрудняют постановку диагноза. Результатом несвоевременной диагностики является неблагоприятный прогноз для пациента с высоким риском летального исхода. Одним из методов диагностики, позволяющим проводить неинвазивную дифференциальную диагностику и типирование АКМП, является проведение сцинтиграфии миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП) (в Российской Федерации используется ^{99m}Tc -пирофосфат (РҮР). Однако, в настоящее время не существует единого мнения экспертов в отношении протокола исследования, выполняемых этапов, а также сроков экспозиции РФП.

Помимо трудностей в диагностике заболевания также остро стоит вопрос терапии данной группы пациентов. Основным проявлением амилоидоза сердца в большинстве случаев является сердечная недостаточность (СН). Особенности гемодинамики у пациентов с АКМП не позволяют назначать пациентам оптимальную базисную «квадротерапию» СН. Препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) в крупных рандомизированных исследованиях доказали свою эффективность в лечении ХСНсФВ, однако, в литературе нет достоверных данных об эффективности и безопасности применения данной группы препаратов у пациентов с АКМП.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения разных типов амилоидной кардиомиопатии, возможности их неинвазивной диагностики радионуклидным методом, а также динамику клинической симптоматики на фоне раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности течения амилоидной кардиомиопатии (экстракардиальные и кардиальные симптомы, визуализирующие признаки, лабораторные маркеры) в зависимости от типа амилоидоза (AL/ATTR).

2. Оценить частоту развития разных типов сердечной недостаточности при амилоидной кардиомиопатии.
3. Изучить переносимость оптимальной базисной терапии у пациентов с амилоидной кардиомиопатией, а также оценить течение хронической сердечной недостаточности на фоне назначения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.
4. Оценить чувствительность и специфичность сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в выявлении АТТР.
5. Сопоставить сцинтиграфические параметры с клинико-диагностическими показателями с целью дифференциальной диагностики АТТР.
6. Оценить динамику параметров сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом на фоне патогенетической терапии АТТР.

Научная новизна. Впервые в Российской Федерации сформирована крупная выборка больных с амилоидной кардиомиопатией, на основании которой проведен анализ особенностей клинического течений данного заболевания. Впервые в мировой практике в рамках одноцентрового пилотного проспективного рандомизированного клинического исследования оценена эффективность и безопасность раннего назначения иНГКТ-2 у пациентов с ХСН, развившейся на фоне АКМП вне зависимости от белка-предшественника. Впервые сформированы прогностические модели зависимости наличия АКМП и АТТР-АКМП в зависимости от ряда клинических, лабораторно-инструментальных факторов, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Впервые в Российской Федерации оценена чувствительность и специфичность сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР относительно комплекса клинико-лабораторных данных. Впервые оценена роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР в мониторинге прогрессирования АТТР-АКМП и динамика сцинтиграфических параметров на фоне проведения патогенетической терапии стабилизаторами транстиретины.

Теоретическая и практическая значимость результатов. Результаты работы демонстрируют, что несмотря на общность патогенеза в виде отложения нерастворимых фибрилл амилоида, AL- и АТТР-амилоидоз имеют принципиально различное течение. Это имеет большое клиническое значение для врачей различных специальностей, поскольку позволяет повысить информированность о данном заболевании, своевременно

заподозрить наличие АКМП на ранних стадиях заболевания, когда патогенетическая терапия наиболее эффективна.

В рамках проспективного исследования эффективности и безопасности назначения иНГКТ-2 у пациентов с ХСН, развившейся на фоне АКМП вне зависимости от типа белка-предшественника установлено, что терапия хорошо переносилась, нежелательных побочных эффектов не было зарегистрировано. Терапия иНГКТ-2 приводила к улучшению клинико-функционального статуса, сопровождалась положительной динамикой кардиоспецифических маркёров. Установлено, что терапия ХСН (иАПФ/АРНИ/БРА, БАБ) может назначаться пациентам с ХСН на фоне АКМП, однако требует индивидуального подхода.

Определение чувствительности и специфичности радиоизотопных параметров позволяет изучить возможности неинвазивной дифференциальной диагностики типов АКМП, а также улучшить диагностику АКМП в Российской Федерации, что позволит избежать затрат на необоснованные и повторные исследования.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Для достижения поставленных задач исследование было разделено на два этапа. Первый этап – обсервационное описательное исследование, в рамках которого оценивалось клиническое течение АКМП в зависимости от типа белка-предшественника, особенности лабораторной диагностики и визуализирующих методов диагностики (электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -РУР). За 12-месячный период наблюдения оценивались сердечно-сосудистые события, переносимость терапии ХСН.

Второй этап – проспективное пилотное одноцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности иНГКТ-2. Пациенты рандомизированы в 2 группы: группа терапии иНГКТ-2 и группа без приема иНГКТ-2. Пациенты обеих групп получали базисную терапию ХСН с учетом переносимости групп препаратов. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. За этот период оценивался

клинико-функциональных статус, динамика лабораторных маркёров, динамика ЭхоКГ параметров, наличие сердечно-сосудистых событий.

Применяемые методы диагностики и проводимая терапия соответствуют современным клиническим рекомендациям. Для статистической обработки использованы релевантные и современные расчетные методы, полностью отвечающие задачам настоящей работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на общность патогенеза разных типов амилоидной кардиомиопатии в виде отложения амилоидных фибрилл, AL и ATTR-амилоидоз имеют различное клиническое течение. AL-амилоидоз характеризуется более высокими концентрациями кардиоспецифических маркеров.
2. Сердечная недостаточность при амилоидной кардиомиопатии характеризуются различными типами – наблюдается как сохраненная ФВ ЛЖ, так и умеренно-сниженная и сниженная.
3. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью на фоне амилоидной кардиомиопатии может быть назначена стандартная терапия сердечной недостаточности с учетом индивидуальной переносимости групп препаратов. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа рекомендована пациентам с хронической сердечной недостаточностью на фоне амилоидной кардиомиопатии вне зависимости от белка-предшественника.
4. Планарная сцинтиграфии с ^{99m}Tc -PYP в выявлении ATTR-АКМП обладает высокой чувствительностью, однако низкой специфичностью. ОЭКТ/КТ при накоплении ^{99m}Tc -PYP в миокарде интенсивностью Grade 2-3 обладает высокой чувствительностью и специфичностью.
5. Предложенная прогностическая модель зависимости наличия ATTR-АКМП, включающая клинико-диагностические показатели, имеет чувствительность 97,9% и специфичность 98,9% на этапе дифференциальной диагностики ATTR-АКМП.
6. На фоне патогенетической терапии стабилизаторами транстиретина по данным сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -PYP наблюдается тенденция к уменьшению показателя H/C1 и уменьшению доли пациентов с Grade 3.

Личный вклад автора. Автором совместно с научными руководителями осуществлялось планирование дизайна исследования, формулирование его основной

цели и задач. Выполнен поиск и всесторонний анализ отечественных и зарубежных литературных данных для определения оптимальной методологии работы. Был проведен набор пациентов для включения в исследование. Автором осуществлялось ведение пациентов как амбулаторно, так и в условиях стационара в течение всего периода наблюдения. Произведен сбор первичных данных, на основании которых создана и систематизирована база данных. Автором выполнена статистическая обработка полученного материала, результаты интерпретированы с последующей формулировкой выводов. Полученные выводы отражены в научных статьях, публикуемых в рецензируемых изданиях. В последующем сформирована диссертационная работа.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа традиционно структурирована и состоит из: введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций. Материалы работы изложены на 161 странице. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 18 таблицами.

Публикации. Материалы диссертационной работы изложены в 9 печатных работах, 8 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 научная статья опубликована в издании, рецензируемым Scopus.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и надёжность сформулированных выводов обеспечивается достаточным числом пациентов с учетом орфанности изучаемого заболевания, тщательным планированием дизайна исследования, применением современных высокотехнологичных методов исследования.

Основные материалы исследования доложены на российских конгрессах и конференциях: межрегиональной конференции «Сердечная недостаточность от А до Я. Как не потерять пациента на этапах оказания медицинской помощи» (8 декабря 2020г.; 19 мая 2021г.; 8 декабря 2022г.; 18 мая 2023г.; 7 декабря 2023г.); Форуме молодых кардиологов 2022 (13 мая 2022г.); X Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда, г. Уфа (4 октября 2023г.); 26-м Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), 18-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология», XI-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России, г. Астрахань (23-24

апреля 2025г.); XIX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2025» (28 мая 2025г.); 14-й Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара (7-8 ноября 2025г.); II-м Конгрессе с международным участием «Генетика и сердце. От расшифровки генома - к клинической практике», г. Москва (7-8 февраля 2026г.).

Апробация диссертации прошла на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 31 марта 2026 года (протокол №2). Диссертация рекомендована к защите.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Работа была проведена на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России (номер протокола №294 от 30 октября 2023 года).

Всего в исследование было включено 218 пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с подозрением на наличие АКМП. У 110 пациентов подтвержден диагноз АКМП, у 108 пациентов диагноз АКМП достоверно исключён. Клинико-демографическая характеристика всех пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование

Характеристики		Все пациенты N=218
Возраст, полных лет M±SD; 95% ДИ		66,5±13,2; 64,8 – 68,3
Пол, абс. (%)	мужской	123 (56,4)
	женский	95 (43,6)
Артериальная гипертензия, абс. (%)		127 (58,3)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)		41 (18,8)
Ангиопластика со стентированием коронарных артерий, абс. (%)		16 (7,3)
Сахарный диабет, абс. (%)		78 (35,8)

Продолжение таблицы 1

Характеристики	Все пациенты N=218
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	197 (90,4)
Нарушения ритма сердца, абс. (%)	140 (64,2)
Нарушения проводимости сердца, абс. (%)	113 (51,8)
ИМТ, кг/м ² Me [IQR]	25,7 [22,3 – 31,5]

Исследование состояло из двух этапов. Первая часть работы – наблюдательное описательное исследование. Критерии включения: возраст больных старше 18 лет; подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании; амилоидная кардиомиопатия, системный амилоидоз с поражением сердца, подтвержденные данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца с контрастированием гадолинием; пациенты, направленные с подозрением на наличие АКМП, с достоверно исключенным диагнозом АКМП и негативным результатом сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-PYP составили группу сравнения для реализации задачи по оценке специфичности и чувствительности радиоизотопных параметров относительно комплекса клинико-лабораторных данных. Критерии исключения: отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны больного; желание больного добровольно прекратить участие в исследовании; развитие непереносимых побочных эффектов. На первом этапе было включено 110 пациентов с диагнозом АКМП. Проводился сбор жалоб, физикальный осмотр, лабораторные, инструментальные исследования, включавшие ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости - МРТ сердца с контрастным усилением. С целью дифференциальной диагностики типов АКМП проводилась сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-PYP. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Оценивалась переносимость симптоматической терапии ХСН и патогенетической терапии. Оценивалась частота повторных госпитализаций в стационар в связи с сердечно-сосудистыми причинами, наличие сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

Вторая часть работы - одноцентровое пилотное проспективное рандомизированное клиническое исследование. Критерии включения: возраст больных старше 18 лет; подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании;

амилоидная кардиомиопатия, системный амилоидоз с поражением сердца, подтвержденные данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца с контрастированием гадолинием; хроническая сердечная недостаточность, подтвержденная повышением уровня NT-pro-BNP >300 пг/мл или BNP >100 пг/мл; отсутствие противопоказаний к назначению иНГКТ-

2. Критерии исключения: отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны больного; желание больного добровольно прекратить участие в исследовании; развитие непереносимых побочных эффектов.

Включено 50 пациентов с различными типами АКМП, вне зависимости от белка-предшественника амилоида, с явлениями ХСН. Исследование зарегистрировано на ресурсе ClinicalTrials.gov - ID NCT05795400. Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В группе 1 (n=25) к базисной терапии был добавлен прием иНГКТ-2. В группе 2 (n=25) пациенты получали только базисную терапию. Срок наблюдения пациентов составил 6 месяцев. Оценивался клинико-функциональный статус, проводились лабораторные исследования и эхокардиография. Оценивались частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, наличие сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

Результаты исследования

У 61 пациента типирован AL-амилоидоз (55,5%), у 47 – ATTR-АКМП (42,7%), у 2 пациентов выявлен AA-амилоидоз с поражением сердца (1,8%). В последующем статистическом анализе 2 пациента с диагностированной AA-АКМП исключены. Среди пациентов с ATTR-АКМП у 23 (48,9%) выявлен патогенный или условно-патогенный вариант в гене *TTR*, у 24 (51,1%) с учетом отсутствия мутации был установлен «дикий» или ненаследственный вариант.

В большинстве случаев АКМП дебютировала в виде явлений ХСН (57,4%), у части больных в дебюте наблюдались нарушения ритма и проводимости сердца (20,4%), реже манифестация произошла в виде неврологических проявлений (16,7%), у 5,6% первыми признаками явилось поражение почек. По мере прогрессирования АКМП увеличилась доля пациентов с преобладанием кардиального поражения (ХСН – 74,1%, нарушения ритма и проводимости - 7,4%), неврологические жалобы явились ведущими в 16,7% случаев, у 1,9% больных превалировало поражение почек.

Проанализирована частота встречаемости кардиальных симптомов при различных типах АКМП. Наиболее часто выявлялись одышка (98,1%), общая слабость (90,7%), 50,0% пациентов предъявляли жалобы на симптомные НРС. Практически у всех пациентов с АКМП была диагностирована СН (95,4%). Статистически значимых различий при разных типах АКМП в отношении кардиальных проявлений получено не было.

Важное значение в диагностике АКМП имеют экстракардиальные проявления. Подробные данные по экстракардиальным проявлениям при различных типах АКМП представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Частота встречаемости экстракардиальных симптомов при различных типах АКМП

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p_{AL-ATTR}
Поражение ПНС, абс. (%)	62 (57,4)	27 (44,3)	35 (74,5)	0,004*
-полинейропатия верхних конечностей, абс. (%)	26 (24,1)	11 (18,0)	15 (31,9)	0,038*
-полинейропатия нижних конечностей, абс. (%)	40 (37,0)	15 (24,6)	25 (53,2)	0,008*
Синдром карпального канала, абс. (%)	19 (17,6)	5 (8,2)	14 (29,8)	0,014*
-односторонний	6 (31,6)	3 (60,0)	3 (21,4)	0,002*
-двусторонний	13 (68,4)	2 (40,0)	11 (78,6)	
Стеноз позвоночного канала, абс. (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,52
Поражение ВНС, абс. (%)	69 (63,9)	45 (73,8)	24 (51,1)	0,044*
Уровень систолического АД, мм рт. ст. Me [IQR]	100,0 [94,0 – 106,5]	96,0 [89,5 – 103,0]	105,0 [100,0 – 112,0]	<0,001*
Снижение массы тела, абс. (%)	28 (25,9)	20 (32,8)	8 (17,0)	0,135
Снижение массы тела, кг M $\pm$ SD; 95% ДИ	4,5 $\pm$ 8,8; 2,9 – 6,2	5,5 $\pm$ 9,3; 3,1 – 8,0	3,4 $\pm$ 8,2; 1,0 – 5,8	0,227
Поражение почек, абс. (%)	81 (75,0)	51 (83,6)	22 (46,8)	0,058
-хроническая болезнь почек, абс. (%)	51 (47,2)	26 (42,6)	25 (53,2)	0,21
-протеинурия, абс. (%)	54 (50,0)	45 (73,8)	9 (19,1)	<0,001*

Продолжение таблицы 2

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p_{AL-ATTR}
Поражение мягких тканей, абс. (%)	34 (31,5)	29 (47,5)	7 (14,9)	<0,001*
-увеличение слюнных желез, абс. (%)	5 (4,6)	5 (8,2)	0 (0,0)	0,123
-геморрагические сливные высыпания, абс. (%)	16 (14,8)	15 (24,6)	1 (2,1)	0,004*
-макроглоссия, абс. (%)	17 (15,7)	17 (27,9)	0 (0,0)	<0,001*
-отрыв головки двуглавой мышцы плеча, абс. (%)	7 (6,5)	0 (0,0)	7 (14,9)	0,008*
-осиплость голоса, абс. (%)	27 (25,0)	24 (39,3)	3 (6,4)	<0,001*
Поражение лёгких, абс. (%)	7 (6,5)	6 (9,8)	1 (2,1)	0,251
Поражение желудочно- кишечного тракта, абс. (%)	30 (27,8)	16 (26,2)	14 (29,8)	0,773
-диарея	18 (16,7)	10 (16,4)	8 (17,0)	
-запоры	15 (13,9)	6 (9,8)	9 (19,1)	

Характерным признаком АКМП является стойкое повышение плазменной концентрации NT-proBNP и тропонина. Медиана концентрации NT-proBNP при любом типе АКМП составила 4272,5 [1917,4 – 8801,7] пг/мл, тропонина – 90,0 [29,6 – 192,7] пг/мл. Концентрация как NT-proBNP, так и тропонина при AL-АКМП была статистически значимо выше в сравнении с ATTR-АКМП (6595,6 [3225,0 – 10680,5] и 142,2 [42,4 – 257,4] пг/мл против 3096,0 [1166,0 – 5793,5] и 54,1 [24,9 – 102,5] пг/мл, соответственно), $p=0,003$ для обоих лабораторных маркёров.

Наиболее доступным методом диагностики в реальной клинической практике является регистрация стандартной 12-канальной ЭКГ. Косвенными признаками АКМП являлись низкий вольтаж комплексов QRS (64, 59,2%) и «псевдоинфарктный паттерн» (64, 59,2%). При различных типах АКМП статистически значимых различий выявлено не было.

По данным ЭхоКГ медиана ФВ ЛЖ при любом типе АКМП составила 55,0 [48,0 – 60,0] %, статистически значимых различий между типами получено не было, $p=0,96$. Размеры левого желудочка составили 4,5 [4,0 – 4,8] см (конечно-диастолический, КДР) и 3,1 [2,6 – 3,5] см (конечно-систолический, КСР). Пациенты с AL-АКМП имели тенденцию к меньшему КДР ЛЖ, однако статистически значимых различий достигнуто не было, $p=0,068$. Медиана ТМЖП составила 16,0 [13,5 – 17,5] мм, ТЗСЛЖ - 15,0 [13,0 – 17,0] мм. При этом пациенты с ATTR-АКМП имели более выраженное утолщение МЖП 16,0 [14,5

– 19,0] мм против 15,5 [13,0 – 17,0] мм при AL-АКМП, $p=0,037$. Различия в ТЗСЛЖ при разных типах АКМП статистически незначимы, $p=0,153$. Признаки диастолической дисфункции выявлены у 98,1% пациентов с АКМП. 17,0% имели нарушения по типу замедленной релаксации, 27,4% - по псевдонормальному типу, 55,7% - по рестриктивному типу. Статистически значимых отличий при оценке нарушения диастолической функции при различных типах АКМП не выявлено, $p=0,143$.

Всем пациентам проводилась спекл-трекинг ЭхоКГ, в рамках которой определялся параметр GLS. Средние значения составили $-10,2 \pm 3,7\%$; 95% ДИ: -10,9 - -9,6. Статистически значимых различий по типам АКМП не выявлено, $p=0,125$. Типичный паттерн «вишенки-на-торте» был выявлен в 91,7% случаев, при различных типах АКМП статистически значимых различий не получено, $p=0,143$.

Через 12 месяцев наблюдения отмечено, что пациенты с AL-АКМП госпитализировались повторно в стационар в связи с сердечно-сосудистыми причинами в 37,7% случаев, тогда как пациенты с ATTR-АКМП – в 34,0%. Статистически значимых различий не выявлено, $p=0,84$.

Летальный исход за 12 месяцев наблюдения наступил у 34 пациентов (31,5%). Большинство пациентов имели AL-тип АКМП (20 пациентов, 59,8%), среди пациентов с ATTR-АКМП летальный исход наступил у 14 пациентов (41,2%). Структура смертности по причинам представлена на Рисунке 1.

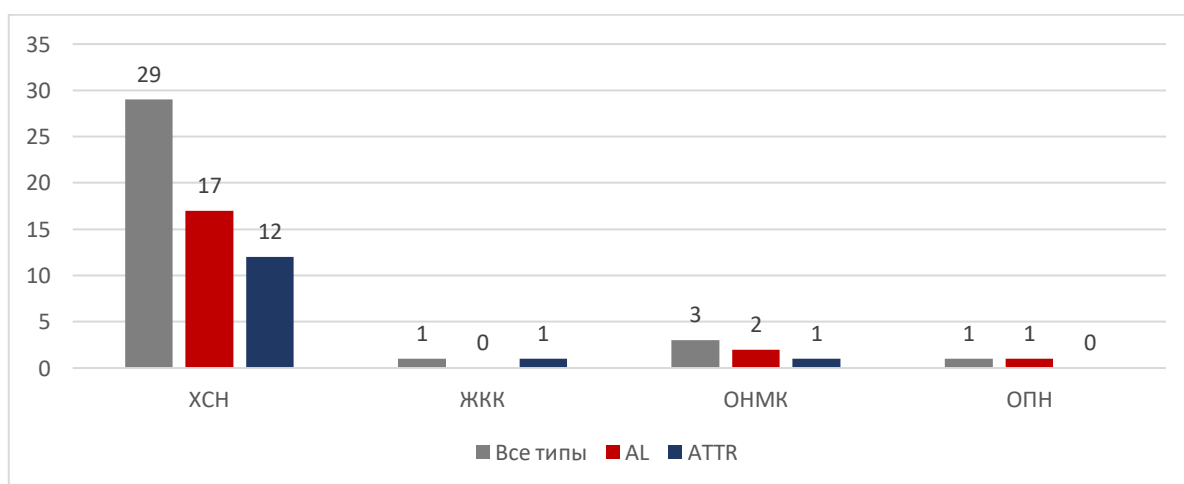


Рисунок 1. Структура смертности среди пациентов с АКМП

Медиана срока наступления летального исхода составила 0,5 [0,2 – 1,5] лет от начала заболевания вне зависимости от типа АКМП. При AL-АКМП летальный исход наступал статистически значимо раньше, чем при ATTR-АКМП – медианы составили 4,0 [1,0 – 6,0] и 18,0 [6,0 – 42,0] месяцев, соответственно, $p=0,003$ (Рисунок 2).

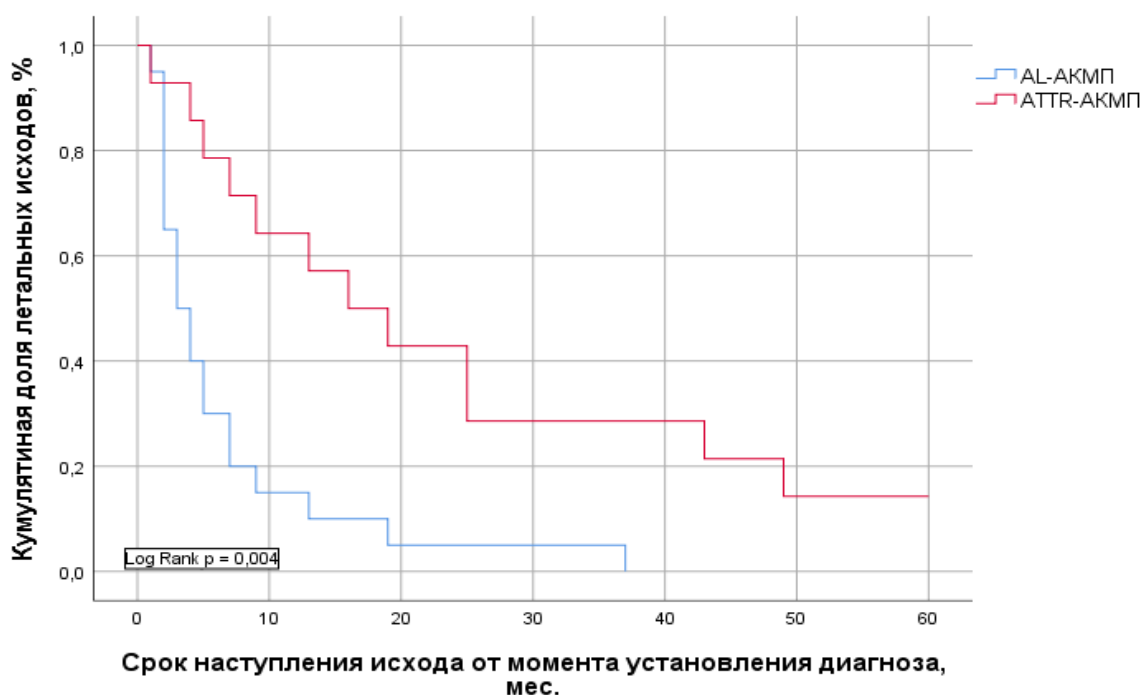


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов при различных типах АКМП в зависимости от срока постановки диагноза

АКМП в нашей работе приводила к формированию разных фенотипов ХСН в зависимости от ФВЛЖ. У 72,2% пациентов ФВ ЛЖ составила $>50\%$, однако 30 пациентов (27,8%) имели сниженную и умеренно-сниженную ФВ ЛЖ $<50\%$, среди них 15 пациентов с AL-AKМП, 15 пациентов с ATTR-AKМП.

Блокаторы РАС на этапе включения в исследование получали 45 пациентов (41,7%): АРНИ - 35,6%, иАПФ – 40,0%, БРА – 24,4%. За период наблюдения доля пациентов, получавших блокаторы РАС, снизилась до 27,8%: АРНИ - 23,7%, иАПФ – 37,0%, БРА – 33,3%. БАБ исходно принимали 51,9% пациентов. В течение периода наблюдения часть больных потребовала полной отмены приема БАБ, таким образом, доля пациентов снизилась до 32,6%. АМКР исходно получали 66,7% пациентов, за период наблюдения доля пациентов с терапией АМКР увеличилась до 78,7%.

Для изучения эффективности и безопасности назначения иНГКТ-2 на фоне ХСН при АКМП сформировано 2 группы. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным клинко-демографическим характеристикам, типам АКМП, коморбидным фоновым заболеваниям. Полная клинко-демографическая характеристика групп представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика групп

Показатели		Группа 1 n=25	Группа 2 n=25	p
Возраст, полных лет M±SD; 95% ДИ		61,2 ± 15,0; 55,1 – 67,4	66,3 ± 12,1; 61,3 – 71,3	0,197
Пол, абс. (%)	Женщины	13 (52,0)	8 (32,0)	0,152
	Мужчины	12 (48,0)	17 (68,0)	
Возрастная группа, абс. (%)	30 – 39 лет	2 (8,0)	0 (0,0)	0,167
	40 – 49 лет	3 (12,0)	2 (8,0)	
	50 – 59 лет	7 (28,0)	3 (12,0)	
	60 – 69 лет	7 (28,0)	10 (40,0)	
	70 – 79 лет	1 (4,0)	6 (24,0)	
	>80 лет	5 (20,0)	4 (16,0)	
Тип амилоидоза, абс. (%)	AL	12 (48,0)	15 (60,0)	0,743
	ATTRv	8 (32,0)	6 (24,0)	
	ATTRw	5 (20,0)	4 (16,0)	
Специфическая терапия амилоидоза, абс. (%)		17 (68,0)	13 (52,0)	0,248
Наличие ХСН, абс. (%)		25 (100,0)	25 (100,0)	-
Наличие признаков отеочного синдрома по БКК, абс. (%)		15 (60,0)	18 (72,0)	0,370
Наличие признаков отеочного синдрома по МКК, абс. (%)		8 (32,0)	11 (44,0)	0,382
ФК ХСН, абс. (%)	1	2 (8,0)	4 (16,0)	0,849
	2	6 (24,0)	6 (24,0)	
	3	16 (64,0)	14 (56,0)	
	4	1 (4,0)	1 (4,0)	
Вид визита, абс. (%)	Амбулаторный	6 (24,0)	2 (8,0)	0,123
	Стационарный	19 (76,0)	23 (92,0)	
Наличие СД, абс. (%)		2 (8,0)	1 (4,0)	0,552
Наличие АГ, абс. (%)		11 (44,0)	7 (28,0)	0,239
Наличие ФП, абс. (%)		15 (60,0)	11 (44,0)	0,258
Наличие ХБП, абс. (%)		15 (60,0)	15 (60,0)	0,36
Стадия ХБП, абс. (%)	C2	4 (27,0)	2 (13,0)	0,53
	C3a	5 (33,0)	8 (54,0)	
	C3b	6 (40,0)	3 (20,0)	
	C4	0 (0,0)	2 (13,0)	

Терапия иНГКТ-2 хорошо переносилась и являлась безопасной. Нежелательных явлений, побочных явлений, в частности инфекций мочевыводящих путей, не зарегистрировано.

За 6 месяцев наблюдения частота повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН оказалась значимо выше во 2-й группе (p=0,048). При этом случаи

госпитализации во 2-й группе наступали статистически значимо раньше ($p=0,017$), медиана срока повторной госпитализации во 2-й группе составила 1,0 [0,0–11,0] мес, в 1-й группе – 6,0 [4,5–13,0] мес» (Рисунок 3).

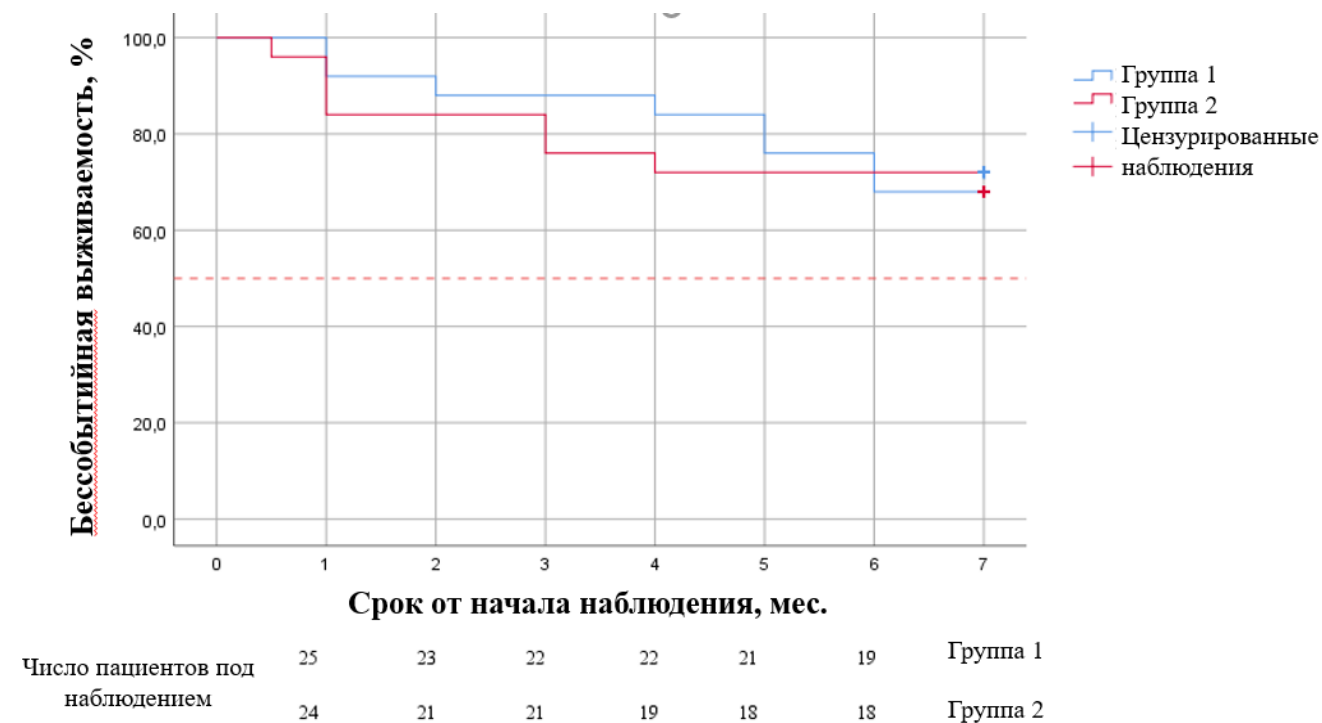


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая бессобытийную выживаемость в группе 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения.

Общая летальность в 1-й группе через 6 месяцев составила 4% (1 случай). Во 2-й группе летальность составила 16% (4 случая). В обеих группах летальность обусловлена прогрессирующими явлениями ХСН.



Число пациентов под наблюдением	25	24	24	24	24	24	Группа 1
	25	23	22	22	21	21	Группа 2

Рисунок 4. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов в группе 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения

На фоне приема иНГКТ-2 увеличилась проходимая дистанция согласно Т6МХ ($p < 0,001$), повысилось качество жизни по опроснику MLHFQ ($p < 0,001$), уменьшилась выраженность одышки ($p < 0,001$) и улучшилось клиническое состояние согласно ШОКС ($p < 0,001$). В то же время во 2-й группе произошло статистически значимое уменьшение дистанции Т6МХ ($p < 0,001$), ухудшение качества жизни ($p < 0,001$), усилилась одышка ($p < 0,001$). Клиническое состояние по ШОКС – без значимых изменений ($p = 0,05$).

Улучшение клинического течения ХСН через 6 месяцев было подтверждено динамикой уровня NT-proBNP и в/ч тропонина: положительной – в 1-й группе и отрицательной – во 2-й ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Значимых изменений при оценке почечной функции в виде динамики СКФ в 1-й группе не выявлено ($p = 0,475$), однако во 2-й группе наблюдалось уменьшение СКФ ($p < 0,001$).

Для изучения специфичности и чувствительности радиоизотопных параметров относительно комплекса клинико-диагностических данных были сформированы 2 группы: основная группа с установленным диагнозом АКМП и группа с достоверным отсутствием АКМП и наличием иных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам было проведено радиоизотопное исследование. Клинико-демографическая характеристика группа представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Клинико-демографические характеристики групп

	Группа с АКМП n=108	Группа без АКМП n=108	p
Пол (жен. / муж.), абс. (%)	39 (36,1) / 69 (63,9)	56 (51,9) / 52 (48,1)	0,020*
Возраст, полных лет M±SD (95% ДИ)	65,9±10,8 (63,9 – 68,0)	65,9±15,2 (64,2 - 70,0)	0,498
Артериальная гипертензия, абс. (%)	40 (37,0)	87 (80,6)	<0,001*
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	9 (8,3)	30 (27,8)	<0,001*
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	103 (95,4)	92 (85,2)	0,012*
Нарушения ритма сердца, абс. (%)	78 (72,2)	62 (57,4)	0,023*
Нарушения проводимости сердца, абс. (%)	69 (63,9)	44 (40,7)	0,001*

При планарном сцинтиграфическом исследовании Н/СІ было статистически значимо выше в группе АКМП – $1,46 \pm 0,32$; 95% ДИ: 1,40 – 1,52 против $1,18 \pm 0,13$; 95% ДИ: 1,15 – 1,20 в группе без АКМП, $p < 0,001$. 99,1% пациентов без АКМП при полуколичественной оценке накопления РФП в миокарде относительно костей скелета по данным ОЭКТ/КТ имели степень накопления 0.

Была произведена оценка зависимости выявления АТТР-АКМП от значений Н/СІ. Площадь под ROC-кривой (рисунок 5) составила $0,87 \pm 0,04$; 95% ДИ: 0,79 – 0,95. Полученная модель была статистически значимой, $p < 0,001$. Пороговое значение Н/СІ в точке cut-off равно 1,30. При значениях Н/СІ больших или равных порогового значения прогнозировался высокий риск выявления АТТР-АКМП. Чувствительность и специфичность метода составили 89,4% и 63,9%, соответственно.

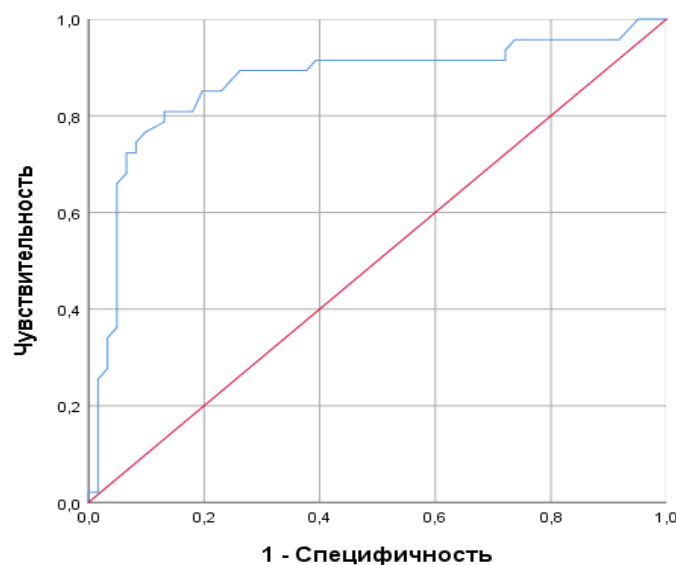


Рисунок 5. ROC-кривая, иллюстрирующая зависимость вероятности ATTR-AKMP от значений N/CI

Также была произведена оценка зависимости выявления ATTR-AKMP от полуколичественной оценки степени накопления РФП. Площадь под ROC-кривой (рисунок 6) составила $0,94 \pm 0,03$; 95% ДИ: 0,89 – 0,99. Полученная модель была статистически значимой, $p < 0,001$. Пороговое значение степени накопления РФП в точке cut-off равно 2. При значениях степени накопления РФП больших или равных порогового значения прогнозировался высокий риск выявления ATTR-AKMP. Чувствительность и специфичность метода составили 89,4% и 92,0%, соответственно.

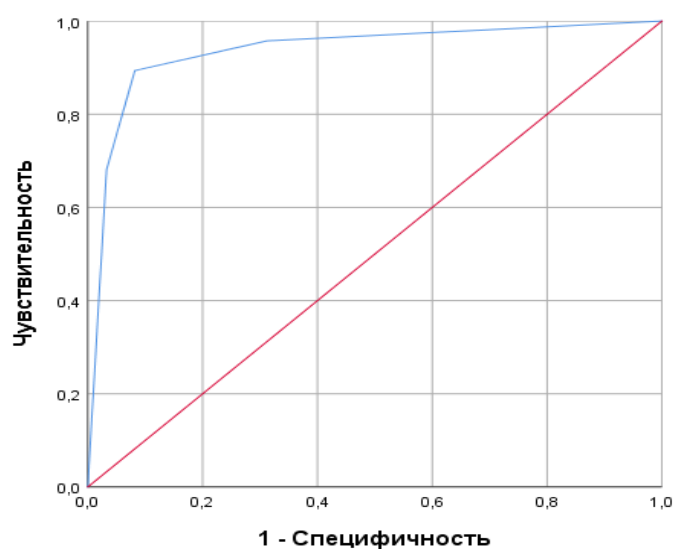


Рисунок 6. ROC-кривая, иллюстрирующая зависимость вероятности ATTR-AKMP от полуколичественной оценки степени накопления РФП

Построена регрессионная модель зависимости наличия АКМП. Чувствительность модели составила 92,9%, специфичность - 98,8%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторы имеют прямую связь с вероятностью наличия АКМП (Рисунок 7).

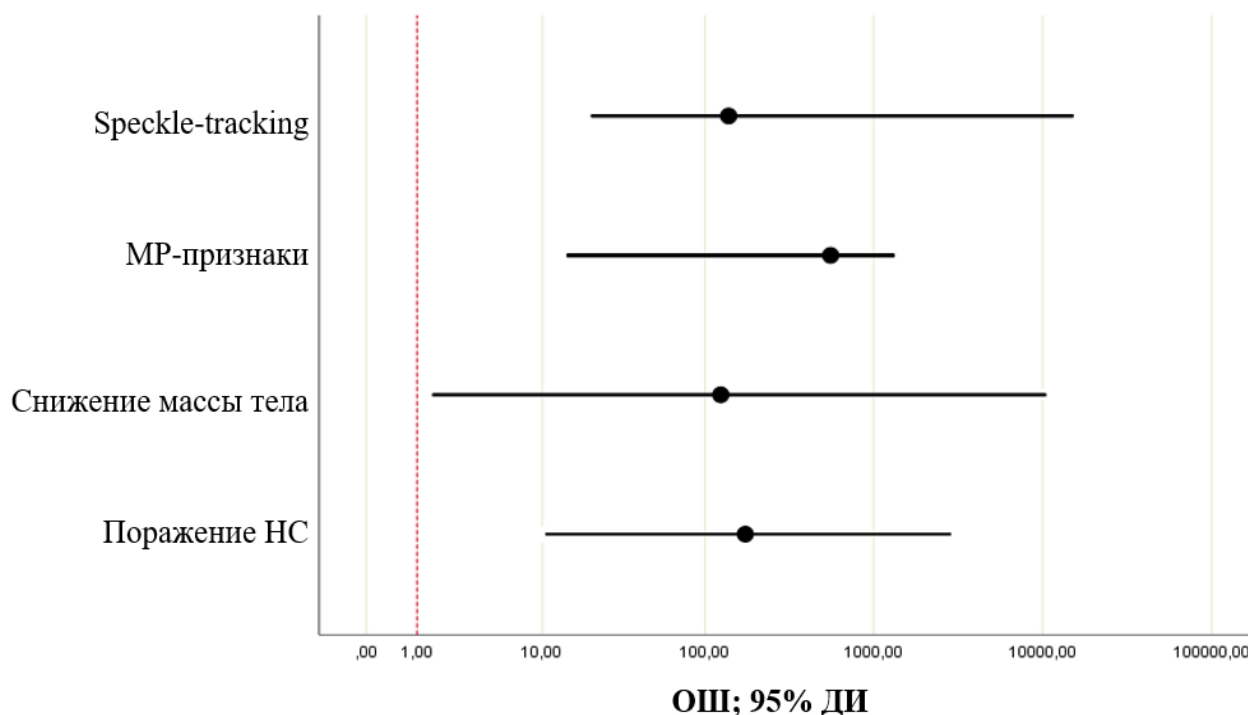


Рисунок 7. Прогностическая регрессионная модель зависимости наличия АКМП

Построена регрессионная модель зависимости наличия АТТН-АКМП. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,01$). Чувствительность модели составила 97,9%, специфичность - 98,9%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов предикторы степень накопления РФП, поражение НС, возраст имеют прямую связь с вероятностью наличия АКМП, предиктор наличие СЛЦ - обратную (Рисунок 8).

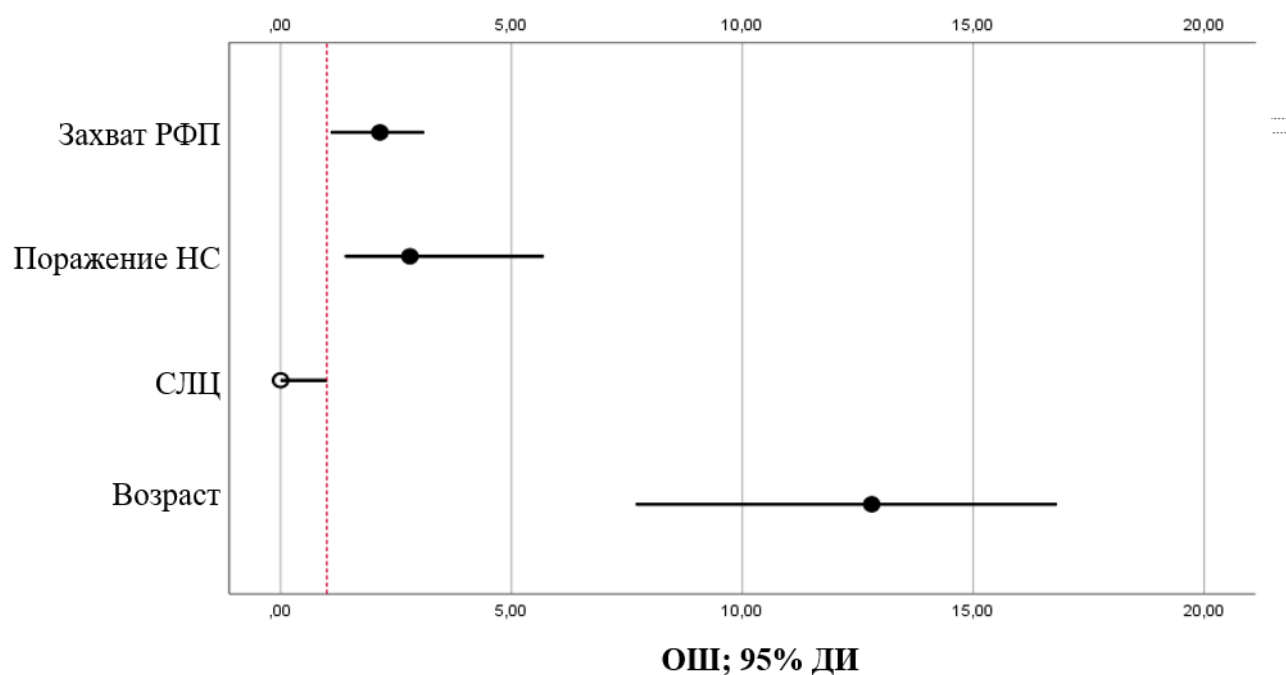


Рисунок 8. Прогностическая регрессионная модель зависимости наличия АТТР-АКМП

Отдельный интерес представляют пациенты с АТТР-АКМП, длительно принимающие патогенетическую терапию стабилизатором транстиретина в течение 12 месяцев и более. В настоящее время в нашем исследовании таких пациентов 8. Ввиду крайне малой выборки достоверность статистического анализа ограничена. Динамика радиоизотопных параметров представлена в Таблице 5.

Таблица 5. Динамика радиоизотопных параметров на фоне патогенетической терапии АТТР-АКМП в течение 12 месяцев

		Исходно n=8	Через 12 месяцев n=8		p
H/Cl Me [IQR]		1,64 [1,56 – 1,84]	1,57 [1,42 – 1,65]		0,05
Grade, (%)	абс.	0	0 (0,0)	1-2	1 (12,5)
		1	0 (0,0)	2	2 (25,0)
		2	2 (25,0)	2-3	2 (25,0)
		3	6 (75,0)	3	3 (37,5)
					-

Выводы

1. Для пациентов с амилоидной кардиомиопатией AL-типа в сравнении в сравнении с ATTR-типом характерны более высокие концентрации NT-proBNP (6595,6 [3225,0 – 10680,5] пг/мл и 3096,0 [1166,0 – 5793,5] пг/мл, $p=0,003$) и в/ч тропонина (142,2 [42,4 – 257,4] пг/мл и 54,1 [24,9 – 102,5] пг/мл, $p=0,003$). Пациенты с AL-типом значимо чаще имеют поражение почек по типу протеинурии ($p<0,001$), дисфункцию вегетативной нервной системы ($p=0,044$), изменения со стороны мягких тканей ($p<0,001$). У пациентов с ATTR-амилоидозом значимо чаще выявляются признаки сенсомоторной дистальной полинейропатии ($p=0,004$), отрыв головки бицепса плеча ($p=0,008$), двусторонний синдром карпального канала ($p=0,014$).
2. Сердечная недостаточность при амилоидной кардиомиопатии характеризуются различными типами - 72,2% пациента имели сохраненную ФВ ЛЖ, 27,8% пациентов – сниженную и умеренно сниженную ФВ ЛЖ.
3. Переносимость АРНИ/иАПФ/АРА, БАБ по мере прогрессирования амилоидного поражения снижается (доля пациентов, получавших терапию, уменьшилась для блокаторов РАС с 51,9% до 32,6%, $p=0,01$, для БАБ - с 41,7% до 27,8%, $p<0,01$), в то время как АМКР увеличивается (доля пациентов повышается с 66,7% до 78,7%, $p=0,04$). Терапия иНГКТ-2 приводит к улучшению функционального статуса ($p<0,001$), положительной динамике кардиоспецифических маркёров ($p=0,001$ для NT-proBNP и $p<0,001$ для в/ч тропонина) и снижению числа госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,048$) и не ассоциировалась с увеличением нежелательных побочных эффектов, требующих отмены препарата,
4. При значениях Н/С1 больших или равных порогового значения 1,30 чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -РУР в выявлении ATTR-АКМП составили 89,4% и 63,9%, соответственно. При накоплении ^{99m}Tc -РУР в миокарде интенсивностью Grade 2-3 чувствительность и специфичность ОЭКТ/КТ в выявлении ATTR-АКМП составили 89,4% и 92,0%, соответственно.
5. Предложенная прогностическая модель зависимости наличия ATTR-АКМП, включающая клинично-диагностические данные, при выявлении Grade 2-3 в сочетании с отрицательным результатом иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи имеет чувствительность 97,9% и специфичность 98,9% на этапе дифференциальной диагностики ATTR-АКМП.

6. На фоне патогенетической терапии стабилизаторами транстиретиона по данным сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -PYP наблюдается тенденция к уменьшению H/C1 (с 1,64 [1,56 – 1,84] до 1,57 [1,42 – 1,65], $p=0,05$) и уменьшению доли пациентов с Grade 3 с 75,0% до 37,5.

Практические рекомендации

1. При обследовании всех пациентов с сердечной недостаточностью и утолщением миокарда, наличием низкого вольтажа комплексов QRS и «псевдурбцового паттерна» на ЭКГ рекомендуется активный поиск дополнительных критериев амилоидной кардиомиопатии, а также признаков системного амилоидоза.
2. При наличии критериев, характерных для амилоидной кардиомиопатии, диагноз должен рассматриваться вне зависимости от фракции выброса левого желудочка.
3. Для симптоматического лечения пациентов с АКМП и ХСН терапия иНГКТ-2 может быть рекомендована в качестве метода выбора при отсутствии противопоказаний.
4. Отрицательный результат сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -PYP не исключает наличия амилоидной кардиомиопатии, исследование является инструментом неинвазивной дифференциальной диагностики различных типов белков-предшественников амилоидной кардиомиопатии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шошина А.А. Роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в оценке эффективности терапии тафамидисом на примере серии клинических случаев. / Шошина А.А., Аншелес А.А., Насонова С.Н. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30. - №1. - С: 6200.
2. Шошина А.А. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на течение сердечной недостаточности у пациентов с амилоидной кардиомиопатией: результаты пилотного одноцентрового рандомизированного исследования. / Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В. [и др.] // Терапевтический архив. – 2025. – Т.97. - №12. - С:994–1002.
3. Шошина А.А. Редкий вариант p.Y89F в гене TTR у пациента с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией. / Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В. // Consilium Medicum.- 2023. –Т.25. - №1. - С:69–73.
4. Насонова С.Н. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. / Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А. [и др.] // Терапевтический архив. - 2024. - Т.96 - №4. - С:321–329.
5. Насонова С.Н. Особенности лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии: клинический случай. / Насонова С.Н., Чайковская О.Я., Шошина А.А. [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. - №16 – С: 148 – 153

6. Насонова С.Н. Трансплантация сердца при транстиретиновом амилоидозе. Клинический случай. / Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А. [и др.] // Терапевтический архив. – 2025. Т. 97. - №9. - С:806–813.
7. Орлов Ф.И. Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца. / Орлов Ф.И., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Саидова М.А., Жиров И.В., Степанова Е.А., Суворина М.Ю., Шошина А.А., Терещенко С.Н., Сергиенко В.Б. // Терапевтический архив. – 2023. – Т.95. - №9- С:789–795.
8. Чайковская О.Я. Эхокардиографические особенности фенотипов амилоидной кардиомиопатии у пациентов с различными типами амилоидоза. / Чайковская О.Я., Саидова М.А., Добровольская С.В., Шошина А.А. [и др.] // Терапевтический архив. – 2025. – Т.97. №4. - С:315–321
9. Ежикова М.В. Амилоидная транстиретиновая кардиомиопатия как причина аортального стеноза. / Ежикова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А. [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т.65. - №2. - С:69–76

Список сокращений

АКМП – амилоидная кардиомиопатия	ATTR – транстиретиновый амилоидоз
АМКР – антагонисты	ATTRv – наследственный тип
минералокортикоидных рецепторов	транстиретинового амилоидоза
АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и	ATTRw – «дикий» тип транстиретинового
неприлизина ингибитор	амилоидоза
БАБ – бета-адреноблокаторы	GLS - Global longitudinal strain – глобальная
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II	продольная деформация
ВНС – вегетативная нервная система	H/Cl - Heart-contralateral ratio –
иАПФ – ингибиторы	соотношение сердце-контралатеральная
ангиотензинпревращающего фермента	сторона
МРТ – магнитно-резонансная томография	MLHFQ - The Minnesota Living with Heart
НРС – нарушения ритма сердца	Failure Questionnaire – Опросник
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная	Миннесотского Университета специально
компьютерная томография	для больных ХСН
ПНС – периферическая нервная система	NT-proBNP – N-концевой фрагмент
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	натрийуретического пропептида
СН – сердечная недостаточность	
Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой	
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого	
желудочка	
ТМЖП – толщина межжелудочковой	
перегородки	
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого	
желудочка	
ФК – функциональный класс	
ЭКГ – электрокардиография	
ЭхоКГ – эхокардиография	
AL – амилоидоз лёгких цепей	
иммуноглобулинов	