

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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»

Диссертация на соискание степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Доктор медицинских наук, профессор
Жиров Игорь Витальевич

Доктор медицинских наук, профессор
Аншелес Алексей Аркадьевич

Москва, 2026

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1 Определение	13
1.2 Классификация амилоидоза, основные типы.....	13
1.3 Эпидемиология.....	14
1.4 Патогенез.....	16
1.4.1 ATTR амилоидная кардиомиопатия	17
1.4.2 AL амилоидная кардиомиопатия.....	19
1.5 Основные клинические проявления.....	20
1.5.1 Кардиальные.....	20
1.5.2 Экстракардиальные.....	25
1.6 Диагностика	29
1.6.1 Подтверждение заболевания.....	29
1.7 Терапия.....	39
1.7.1 Симптоматическая	39
1.7.2 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	40
1.7.3 Специфическая	42
1.7.3.1 ATTR амилоидная кардиомиопатия	42
1.7.3.2. AL амилоидная кардиомиопатия.....	44
Глава 2. Материалы и методы.....	47
2.1 Клиническая характеристика пациентов	47
2.2 Материалы и дизайн исследования	48
2.2.1 Первая часть работы – обсервационное описательное исследование.....	48
2.2.2 Вторая часть работы - одноцентровое пилотное проспективное рандомизированное клиническое исследование	50
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Клинико-функциональный статус.....	52
2.3.2 Лабораторная диагностика.....	53
2.3.3 Инструментальная диагностика	53
2.4 Статистический анализ данных	55
Глава 3. Результаты исследования.....	56
3.1 Клинические особенности течения АКМП	56

3.2 Типы сердечной недостаточности при АКМП и особенности течения ХСН	78
3.3 Терапия ХСН при АКМП.....	80
3.4. Специфичность и чувствительность сцинтиграфических параметров	90
3.5 Динамика сцинтиграфических параметров на фоне терапии тафамидисом	104
Глава 4. Обсуждение результатов.....	110
Заключение.....	129
Выводы.....	131
Список сокращений.....	134
Список литературы.....	137
Приложения.....	158

Введение

Актуальность темы

Бремя амилоидоза сердца, когда-то считавшегося крайне редким заболеванием, согласно недавним эпидемиологическим исследованиям, в современном обществе значительно увеличивается [1-5]. Однако, реальная распространенность амилоидоза сердца в общей популяции остается недооцененной.

Повышенное внимание к проблеме амилоидоза сердца обусловлено тремя ключевыми моментами: 1) совершенствование методов диагностики, позволяющих неинвазивно установить как диагноз амилоидной кардиомиопатии (АКМП), так и определить тип амилоидоза (появление технологии спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКТ), активное внедрение в рутинную клиническую практику томографических и радионуклидных методов диагностики); 2) признание амилоидоза сердца значимой недооцененной причиной хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и аортального стеноза (АС); 3) появление перспективных методов лечения амилоидоза легких цепей (AL) и транстиретинового амилоидоза (ATTR) [6].

На сегодняшний день проблема ранней первичной диагностики АКМП и дальнейшего типирования белка-предшественника является крайне значимой для улучшения прогноза. Наблюдается низкая настороженность врачей как первичного звена, так и узких специалистов, а обширная клиническая картина и отсутствие патогномоничных симптомов в еще большей мере затрудняют постановку диагноза. К сожалению, зачастую пациенты попадают в поле зрения кардиологов в тяжелом и даже крайне тяжелом состоянии, получая лечение после постановки неверного диагноза у различных специалистов. Результатом несвоевременной диагностики является неблагоприятный прогноз для пациента с высоким риском летального исхода [7].

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) [8]. Однако, в настоящее время не существует единого мнения экспертов в отношении протокола исследования, выполняемых этапов, а также сроков экспозиции РФП [9-12].

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 [13, 14]. Использование таких групп препаратов, как ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ)/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ) невозможны даже у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка вследствие снижения ударного объема левого желудочка и тенденции к артериальной гипотонии при амилоидном поражении вегетативной нервной системы. Препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) в крупных рандомизированных исследованиях [15-18] доказали свою эффективность в лечении ХСНсФВ, однако, в литературе нет достоверных данных об эффективности и безопасности применения данной группы препаратов у пациентов с АКМП.

В Российской Федерации на сегодняшний день не принят неинвазивный алгоритм диагностического протокола ранней диагностики АКМП и типирования амилоидоза. Интерпретация результатов многих инструментальных исследований, необходимых для постановки диагноза и определения типа, в том числе радиоизотопного, зависят от квалификации и информированности специалиста. Таким образом, оптимизация протокола диагностики является актуальной задачей

для раннего выявления амилоидоза сердца, его типирования и повышения качества оказания медицинской помощи пациентам 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 котранспортера 2 типа.
4. Оценить чувствительность и специфичность сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в выявлении ATTR.
5. Сопоставить сцинтиграфические параметры с клинико-диагностическими показателями с целью дифференциальной диагностики ATTR.
6. Оценить динамику параметров сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом на фоне патогенетической терапии ATTR.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации сформирована крупная выборка больных с амилоидной кардиомиопатией, на основании которой проведен анализ особенностей клинического течения 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. В ранее проводимых рандомизированных исследованиях наличие у пациентов гипертрофической и/или рестриктивной кардиомиопатии являлось критерием невключения в исследование.

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 транстиретина.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Проанализированы особенности клинического течения амилоидной кардиомиопатии в зависимости от белка-предшественника. 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 (терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, гематологов), 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 – наблюдательное 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-функциональный статус, динамика лабораторных маркеров, 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.

Основные 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 характеризуется 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.

Внедрение результатов в практику

Данные, полученные в рамках проведенного исследования, широко применяются в клинической и научной практике 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.

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 состоялась 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.

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.

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, рецензируемом Scopus.

Структура и объем 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Определение

Амилоидоз – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушением структуры белков с последующим формированием нерастворимых амилоидных агрегатов. Амилоид накапливается в тканях органов, следствием чего является прогрессирующее нарушение их функции [19].

Внеклеточные отложения амилоидных фибрилл в миокарде приводят к формированию АКМП, которая зачастую упускается в качестве причины диастолической дисфункции (ДД) и ХСНсФВ [20, 21]. АКМП – заболевание неуклонно прогрессирующее, с крайне неблагоприятным прогнозом и высоким риском фатального исхода при отсутствии специфической терапии [22].

1.2 Классификация амилоидоза, основные типы

Согласно Номенклатуре Международного общества амилоидоза, утвержденной в 2024 году, число фибриллярных белков-предшественников амилоида в настоящее время составляет 42. 19 из них ассоциированы с системным поражением органов, 5 из которых могут проявляться как системно, так и локально [23].

На сегодняшний день достоверно известны «9 типов белков-предшественников амилоида, способные формировать депозиты во внеклеточном пространстве кардиомиоцитов». Частота встречаемости некоторых из них «крайне редка (AApoAI, AApoAII, AApoAIV, A β 2M, AFib, AGel)». Несколько чаще сердце поражается при вторичном амилоидозе, ассоциированным с системными воспалительными заболеваниями (AA-амилоидоз). Подавляющее большинство случаев АКМП ассоциированы с AL и ATTR, на их долю по данным мировой литературы приходится порядка 98% [24]. «Несмотря на системность клинических

проявлений, именно поражение сердца является определяющим неблагоприятный прогноз состоянием и ведущей причиной высокой летальности» [25, 26, 27, 28].

1.3 Эпидемиология

Первое упоминание об амилоидозе датируется 1639 годом, когда R. Kyle при аутопсии молодого мужчины с прогрессирующей СН описал «белые камни», поразивших внутренние органы [29]. Однако как самостоятельное заболевание амилоидоз был выделен гораздо позднее - в первой половине XX века [30]. Длительное время проблеме амилоидоза и, в частности, АКМП уделялось незначительное внимание, поскольку даже в случае постановки правильного диагноза отсутствие специфической терапии означало лишь ожидание фатального исхода на фоне неизбежно прогрессирующего заболевания.

Переломным моментом стал конец XX - начало XXI века, когда число диагностированных случаев стало резко увеличиваться. Однако ведущую роль в этом сыграл не столько истинный рост заболеваемости, сколько придание бóльшей значимости проблеме АКМП, а также ряд других факторов. «Такое повышенное внимание к данной нозологии определяется тремя основными причинами: 1) появление в мире препаратов для патогенетической терапии как AL-АКМП, так и ATTR-АКМП; 2) признание АКМП значимой этиологической причиной развития ХСНсФВ, АС; 3) достижения в визуализирующих методах диагностики (ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и радионуклидные методы), позволяющих неинвазивно подтверждать диагноз ATTR-АКМП». Немаловажное значение также сыграл прогресс в области молекулярной генетики, что касается наследственных форм ATTR-АКМП и раннего выявления патогенных и условно-патогенных мутаций у родственников пробандов [6].

Реальная распространенность АКМП на сегодняшний день достоверно неизвестна. «По данным американского метаанализа, включавшего 121 122 пациента с АКМП, за 2000–2012 гг. распространенность увеличилась с 18 человек

(95% доверительный интервал (ДИ) 17,5–18,5) на 100 тыс. населения 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; $p < 0,01$ » [1].

Многочисленные новые исследования в отношении распространенности и заболеваемости АКМП демонстрируют, что заболевание остается всё ещё недооцененным. В 9% случаев у пациентов с первичным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в дальнейшем диагностируется АКМП [28]. АТТР-АКМП выявляется у 16% пациентов с дегенеративным АС, у 13-17% - с ХСНсФВ [32]. По данным аутопсии в 10-25% случаев среди пациентов старше 80 лет выявляются депозиты амилоида [33].

В 2007-2022 году был сформирован крупнейший международный регистр ТНАОС, включавший 6368 пациентов с АТТР-АКМП из 23 стран, 1707 из которых – бессимптомные носители мутации в гене, кодирующем синтез транстиретина (*TTR*) [34].

AL-АКМП встречается несколько чаще и является более распространенным типом АКМП. Мировая заболеваемость по некоторым источникам составляет от 5,1 до 12,8 случаев на миллион пациенто-лет. В Соединенных Штатах ежегодно диагностируется от 1275 до 3200 новых случаев AL-амилоидоза, при этом первичная заболеваемость увеличилась от 9 до 14 случаев на миллион пациенто-лет, а распространённость достигает 40,5 случаев на 1 миллион на момент 2015 года. В сравнении с 2007 годом распространённость значительно возросла с 15,5 случаев на 1 миллион [35].

Официальных данных о распространенности АКМП в Российской Федерации нет. Имеются разрозненные данные, публикуемые различными центрами, занимающимися проблемами амилоидоза. Так, например, в одной из работ «проанализированы 60 случаев пациентов ≥ 65 лет с ГКМП (толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ≥ 14 мм). В 20% случаев была выявлена АКМП, среди них 5 случаев (8,3%) AL-амилоидоза и 7 случаев (11,7%) АТТР-

амилоидоза» [36]. «В исследовании В.В. Рамеева и соавт. был проанализирован период с 1995 по 2017 год, во время которого под наблюдением находилось 359 пациентов с амилоидозом. Среди них у 110 (30,6%) был диагностирован AL-амилоидоз, у 5% больных – ATTR» [37]. «Согласно данным Экспертного центра по амилоидозу сердца ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова" Минздрава России, среди 152 пациентов с подозрением на АКМП за период 2021-2023гг у 63 пациентов подтвержден диагноз. 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» [38].

Но, к сожалению, не всегда диагноз АКМП может быть установлен прижизненно. «В 42,1% случаев диагноз устанавливается на аутопсии» [37], но данная цифра может варьировать в зависимости от лечебного учреждения. «Так, например, по данным Резник Е. В. и соавт. в период с 2008 по 2019 год среди 445967 случаев у 56 диагностирован амилоидоз посмертно» (0,0126%; 12,6/100 тыс.) [39].

1.4 Патогенез

Вне зависимости от типа белка-предшественника основные механизмы, лежащие в основе патогенеза амилоидоза, схожи в том, что способность белка становиться амилоидогенным обусловлена приобретением более, чем одной конформации. Амилоид формируется, когда белок-предшественник теряет свою физиологическую и функциональную структуру. Триггерами могут быть аномальный протеолиз, точечные мутации, посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование, окисление и гликирование. Неправильно свернутые белки связываются с аналогичными структурами, образуя олигомеры, а затем и высокоупорядоченные фибриллы, которые циркулируют в крови и откладываются в интерстициальном пространстве органов-мишеней [40].

Тем не менее, типирование белка-предшественника является крайне важным в отношении назначения патогенетической терапии этого заболевания [40]. А

вовлеченность того или иного органа в амилоидный процесс прямо влияет на прогноз и выживаемость пациентов [41].

1.4.1 ATTR амилоидная кардиомиопатия

Белком-предшественником ATTR-АКМП является транстиретин. Транстиретин – гомогенный тетрамерный белок, в большей степени продуцируемый печенью, в меньшей степени - сосудистым сплетением головного мозга. Основной его функцией является транспорт ретинола и тиреоидных гормонов. По той или иной причине транстиретин приобретает нестабильную конформацию, что приводит к его диссоциации до димеров и мономеров. Мономеры в дальнейшем складываются с формированием растворимых и нерастворимых агрегатов. Нерастворимые структуры формируют амилоидную фибриллу [42, 43]. Патогенез представлен на Рисунке 1 [42].

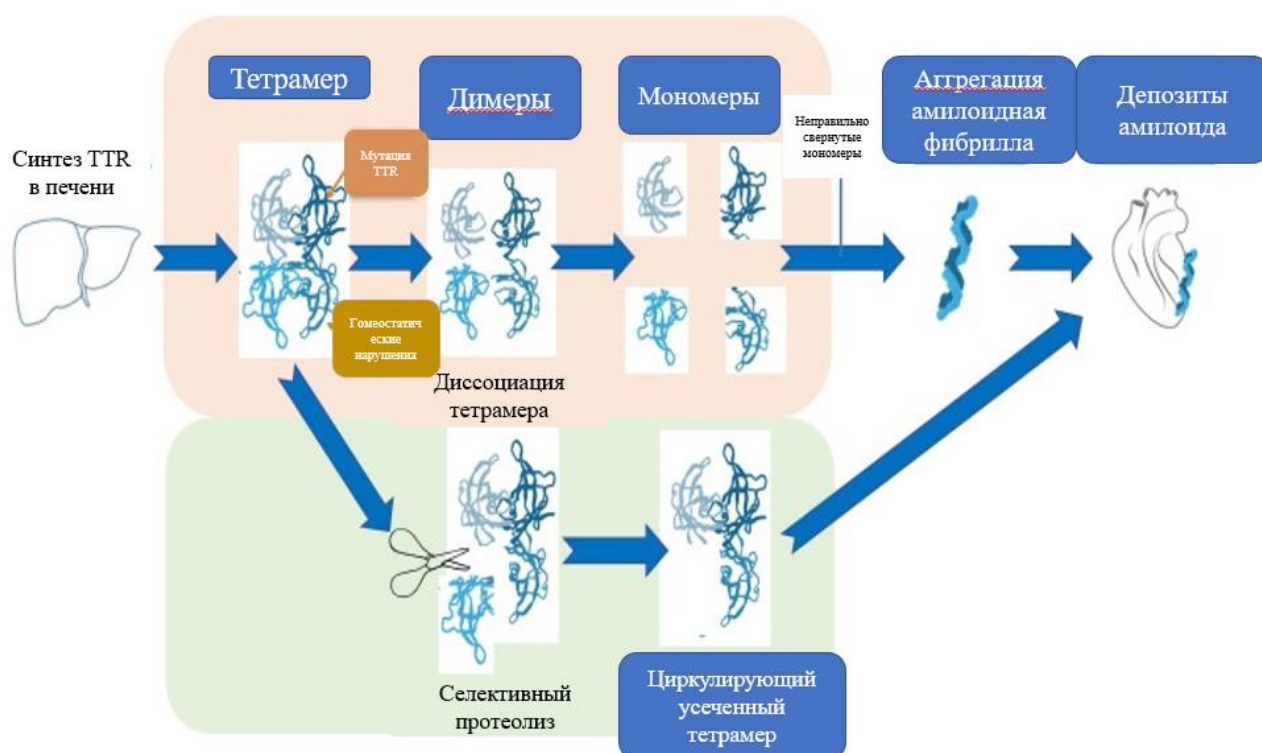


Рисунок 1. Патогенез ATTR-АКМП

ATTR-АКМП, в свою очередь, подразделяется на «дикий» тип, или ранее называемый «старческий» (ATTRw), а также наследственный или вариантный тип (ATTRv). При наследственном типе к дестабилизации транстиретина приводит

наличие мутации в гене *TTR*. Синтез белка кодируется на хромосоме 18q12.1 и охватывает 4 экзона [44]. ATTRv имеет аутосомно-доминантный тип наследования и обладает различной пенетрантностью. В некоторых случаях человек может быть носителем мутации, однако при этом может не иметь фенотипических проявлений заболевания в течение жизни. Пенетрантность, в большей степени, зависит от типа мутации и ряда иных внешних и внутренних факторов [45]. Известно 140 генетических мутаций, ассоциированных с развитием ATTR-амилоидоза, при этом наиболее распространенной по всему миру является Val30Met, Val122Ile и Glu89Gln [46, 47]. Эндемичность различных нуклеотидных вариантов в гене *TTR* представлена на Рисунке 2 [46].



Рисунок 2. Эндемичность различных нуклеотидных вариантов в гене *TTR*

Если говорить о «диком» типе ATTR-АКМП, то причина, по которой транстиретин приобретает нестабильную структуру достоверно неизвестна. Основной гипотезой являются возрастные нарушения гомеостатических механизмов, подразумевающие сложный комплекс молекулярных поломок [48]. Заболевание развивается в возрасте 60-65 лет, хотя по мере увеличения возраста его распространенность увеличивается. Встречается чаще у лиц мужского пола [22].

1.4.2 AL амилоидная кардиомиопатия

В основе патогенеза AL-АКМП лежит появление аномального клона плазматических клеток (реже В-клеточного), как правило, небольшого размера, со средней инфильтрацией плазматическими клетками костного мозга в 10% [49].

В нормальных физиологических условиях иммуноглобулины секретируются в виде дисульфидно-связанных комплексов, состоящих из двух тяжелых цепей и двух лёгких цепей. Лёгкие цепи иммуноглобулинов состоят из N-концевого переменного домена и константного домена. Последовательность переменного домена формируется в результате перестроек дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), затрагивающих переменные, диверсификационные и соединительные сегменты генов, которые в совокупности способствуют разнообразию репертуара антител, необходимого для эффективного иммунного ответа [49]. Ключевые патогенетические механизмы включают хромосомные аномалии, соматические мутации, aberrантную экспрессию генов, нарушения путей сворачивания белков и роль секреции цитокинов и хемокинов. В результате происходит гиперпродукция свободных лёгких цепей иммуноглобулинов с уникальной моноклональной последовательностью и с амилоидогенными свойствами, что вызывает органоспецифическое отложение амилоида, клиническую гетерогенность и переменные исходы у пациентов [50]. Патогенез AL-АКМП представлен на Рисунке 3 [51].

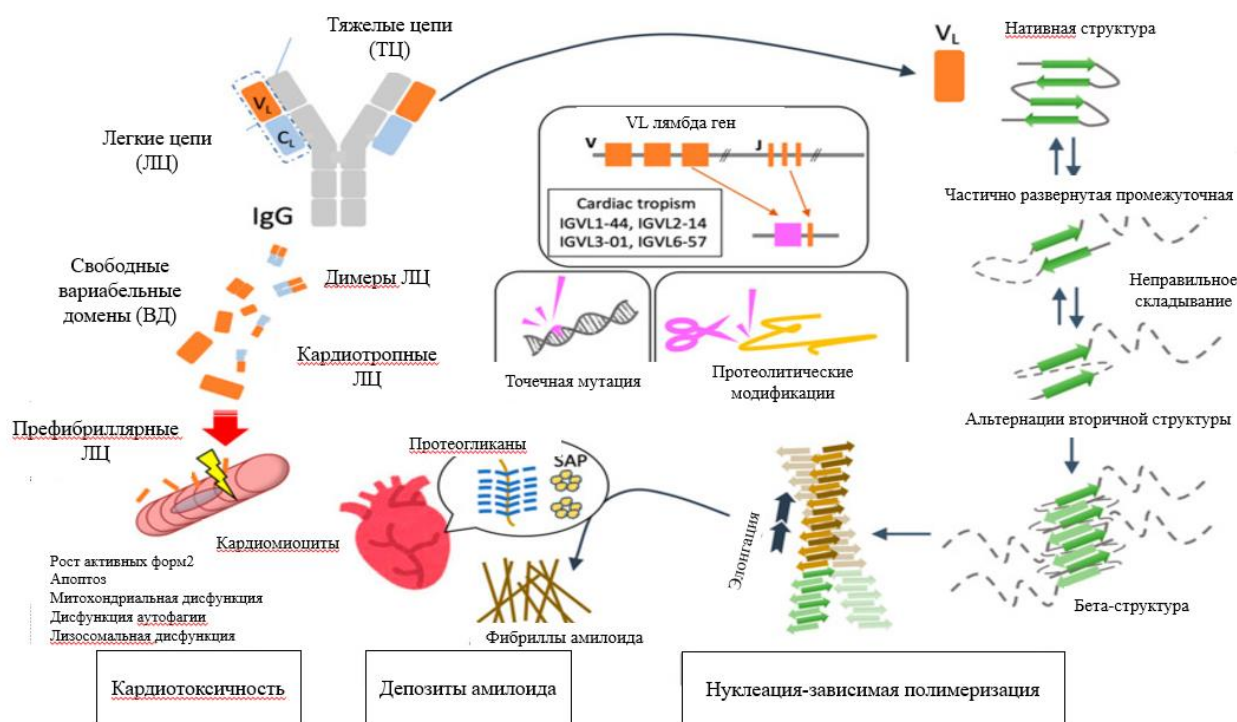


Рисунок 3. Патогенез AL-АКМП

1.5 Основные клинические проявления

Амилоидоз — системное заболевание, изолированное поражение сердца встречается, как правило, крайне редко. Тем не менее, сопоставление кардиальных и экстракардиальных симптомов в практике является ключом к верному диагнозу.

1.5.1 Кардиальные

1.5.1.1 Сердечная недостаточность

Морфологически АКМП проявляется в виде симметричного утолщения стенок миокарда как желудочков (от базальных сегментов к верхушечным), так и предсердий вследствие отложения амилоидных депозитов в интерстиции миокарда [52]. Увеличение жесткости кардиомиоцитов сопровождается перегрузкой давлением, приводящего к развитию миокардиального стресса и способствующего активации прессорных нейрогуморальных систем, мобилизации воспалительных клеток в миокарде. Запускается воспалительный каскад, высвобождаются

цитокины, хемокины, активируется фиброгенез [53]. В первую очередь, нарушается диастолическая функция сердца, а по мере прогрессирования заболевания – и систолическая [54]. Таким образом, утолщение стенок миокарда, интерстициальный фиброз и микроциркуляторная дисфункция вследствие поражения эндотелия амилоидом являются ключевыми факторами развития сердечной недостаточности при АКМП [53].

Симптомы типичны и включают в себя одышку при физических нагрузках, отеки нижних конечностей и иные проявления отечного синдрома, повышенную утомляемость и слабость [54].

В ряде исследований оценивается течение ХСН при АКМП в сравнении с иными причинами ХСН. Так, например, G. Gioia и др. в своей работе отмечают, что пациенты с ХСН на фоне АКМП имеют более тяжелую одышку (класс NYHA (New York Heart Association; Нью-Йоркская Ассоциация Сердца) ≥ 3 : 34% против 8%, $p < 0.01$), более низкое артериальное давление (АД) ($p = 0.05$), большую толщину стенок (17 ± 3.6 мм против 13 ± 2.2 мм, $P < 0.01$), более тяжелую ДД ($E/e' 20 \pm 7.7$ против 11 ± 3.1 , $p < 0.01$), меньшие объемы левого желудочка и более высокие уровни лабораторных маркеров кардиального повреждения, почечной дисфункции ($p < 0.01$ для высокочувствительного (в/ч) тропонина, N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и креатинина, соответственно) [55].

В другом исследовании, включающем 389 участников, отмечено, что пациенты с ХСН на фоне АКМП имели худший функциональный класс ($p < 0.001$), более низкое качество жизни согласно Канзасскому опроснику ($p < 0.001$) в сравнении с пациентами с ХСН без АКМП [56].

1.5.1.2 Поражение клапанного аппарата

Как известно, амилоид поражает не только интерстиций миокарда, но и способен также формировать депозиты в кольцах клапанов, подклапанных и клапанных структурах сердца [57].

По данным многоцентрового исследования среди 120 пациентов, перенесших операцию транскатетерного клипирования створок митрального клапана по поводу тяжелой митральной регургитации, распространенность АКМП составила 11,7% (10% АТТР-АКМП), а ранняя амилоидная нагрузка (степень 1 по шкале Perugini) была выявлена в 7,5% случаев [58]. Пациенты с недостаточностью митрального клапана имели более тяжелое течение ХСН и более признаки более тяжелого ремоделирования сердца (оценивались толщина стенок, масса миокарда, E/e' , давление в легочной артерии) [57, 58].

Данные о вовлечении трикуспидального клапана ограничены. В когорте из 283 пациентов с АКМП, у 26% диагностирована умеренно-тяжелая недостаточность трикуспидального клапана. Как правило, причиной является дилатация кольца трикуспидального клапана, правожелудочковая дисфункция [59].

Еще одним проявлением клапанной болезни сердца при АКМП является АС. И АКМП, и АС являются причинами утолщения стенок левого желудочка) и ДД вплоть до развития рестриктивного фенотипа [59, 60]. Сосуществование этих причин в настоящее время приобретает бóльшую значимость. В 2017 году Castaño и др. опубликовали данные работы, по результатам которой у 156 пациентов, имеющих показания к операции транскатетерной имплантации аортального клапана, у 16% диагностирована АКМП. Эти пациенты имели бóльшую ТМЖП, массу миокарда, меньший ударный объем и продвинутые нарушения диастолической функции [61]. В другом исследовании проанализированы результаты гистологического исследования интраоперационных биоптатов пациентов после протезирования аортального клапана. Распространенность АКМП составила 5,6% [62].

1.5.1.3 Нарушения ритма сердца

Помимо СН, АКМП является предрасполагающим фактором к развитию аритмий вследствие органического поражения сердца и нарушения электрических

процессов. Аритмии могут быть как первым проявлением АКМП, так и развиваться по мере увеличения амилоидной нагрузки и ремоделирования сердца [57]. Нарушения ритма сердца (НРС), как правило, симптомные, сопровождаются плохой субъективной переносимостью и увеличивают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [63].

Наиболее частым нарушением ритма, встречающимся у пациентов с АКМП, является фибрилляция предсердий (ФП). Ее распространенность по различным данным варьирует от 44% до 70% [64, 65]. В одном из Японских исследований была оценена также распространенность ФП в зависимости от типа АКМП. Среди 43 пациентов (13 с AL-АКМП, 30 с ATTR-АКМП) ФП была зарегистрирована в 55,8%, чаще выявлялась у пациентов с ATTR-АКМП (70,0% в сравнении с 23,1% при AL-АКМП) [66]. В другом исследовании ФП диагностирована у 48% пациентов из когорты пациентов с АКМП, при AL-АКМП ФП развилась в 28% случаев, в 80% случаев при ATTRw и в 13% при ATTRv [67].

Jamal и др. опубликовали результаты перекрестного исследования, в которое было включено 2997 пациентов (918 имели ФП). Авторами был сделан вывод о том, что пациенты с АКМП и ФП имеют более высокий риск смерти, риск блокады сердца, кардиогенного шока, имплантации сердечного устройства (кардиовертер-дефибриллятор (КВД), сердечное ресинхронизирующее устройство (CRT), постоянная система электрокардиостимуляции (ЭКС)), почечной недостаточности, СН и кровотечений [68]. Кроме того, у пациентов с сопутствующей ФП значимо увеличивался риск инсульта (как ишемического, так и геморрагического) [68]. Распространённость внутрисердечного тромбоза составила 6,2% среди всех типов АКМП, при AL – 5,2%, при ATTR – 7,2%, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию [69, 70].

Встречаются и желудочковые НРС, ухудшающие прогноз пациентов с АКМП [71]. По данным Palladini и соавт. при 24-часовом холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) у пациентов с AL-АКМП, распространенность желудочковой экстрасистолии и неустойчивых желудочковых

тахикардий составила 72% и 18%, соответственно [72]. Goldsmith и соавт. обнаружили, что из 24 пациентов с AL-АКМП, 65% имели детектируемые желудочковые нарушения ритма, зафиксированные при телеметрии во время трансплантации стволовых клеток. У 8% регистрировалась устойчивая желудочковая тахикардия [73].

Желудочковые нарушения ритма ассоциированы с увеличением смертности при дальнейшем амбулаторном наблюдении пациентов. В исследовании Varg и др. продемонстрировано, что в 74% случаев регистрировались неустойчивые желудочковые аритмии, в 19% развились устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков. В этом исследовании 6 пациентам был имплантирован КВД, у всех на этапе амбулаторного наблюдения предшествовали неустойчивые пароксизмы аритмии. Авторы подчеркивают, что даже наличие неустойчивых желудочковых нарушений ритма может быть рассмотрено в качестве показания к имплантации КВД, однако до сих пор этот вопрос остается дискуссионным [74].

Исследования показывают, что около половины пациентов с АКМП умирают внезапно. Однако, имплантация КВД для первичной и вторичной профилактики ВСС не поддерживается в экспертных сопроводительных документах. Причины следующие: 1) исторически считается, что причиной ВСС являются электромеханическая диссоциация, а не желудочковые аритмии; 2) предположение, что некоторые типы АКМП могут иметь более высокие пороговые значения детекции и быть рефрактерными к разряду КВД; 3) худший прогноз и малая ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с АКМП [71]. Но результаты многих исследований основываются на малой выборке пациентов, на фоне отсутствия специфической терапии АКМП, что не может быть репрезентативным в отношении всей популяции.

1.5.1.4 Нарушения проводимости сердца

Одними из наиболее недооцененных проявлений АКМП являются нарушения проводимости сердца (НПС). Поражаются все звенья проводящей

системы сердца, клинически проявляются в виде дисфункции синусового узла (синусовая брадикардия, синус-арест, синоатриальная блокада (СА-блокада)); атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) различной степени градации, внутрижелудочковых блокад [72].

Так, например, согласно данным J. Lopez и др. среди 12185 пациентов с диагностированной АКМП НПС были диагностированы у 920 человек (7,6%). Наиболее часто встречалась АВ-блокада различной степени градации – 430 случаев (46,7%), блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) – 160 случаев (17,4%) и блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) – 160 случаев (17,4%), у 65 (7,1%) – монофасцикулярная блокада (блокада передней или задней ветви ЛНПГ). 200 пациентам диагностированы иные НПС. Некоторые типы нарушений проводимости сердца ассоциированы с внутрижелудочковой диссинхронией, что проявляется в виде отрицательного инотропного эффекта. 65 пациентам (7,1%) потребовалась имплантация различных устройств [75].

Однако в свою очередь, после имплантации устройств остро встает вопрос о проблеме правожелудочковой стимуляции. Ее высокое бремя вносит вклад в структурное ремоделирование сердца, ухудшая функциональный статус пациентов, влияя на фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и усугубляя межжелудочковую диссинхронию [75]. Потенциальным решением является имплантация трехкамерных устройств.

1.5.2 Экстракардиальные

1.5.2.1 Нервная система

Одним из органов-мишеней при амилоидозе является периферическая нервная система (ПНС). Амилоидные депозиты обнаруживаются в эндоневрии, дорсальных корешковых ганглиях и симпатических ганглиях, что приводит к атрофии клеток Шванна [76, 77]. Дегенерация нейронов проявляется в виде сенсомоторной полинейропатии с выраженными нарушениями поверхностной и

глубокой чувствительности, двигательными нарушениями. Полинейропатия характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и симметричным поражением, преимущественно, дистальных отделов конечностей [78]. Чаще имеет аксональный характер 82%, демиелизирующий или смешанный характер встречается реже – в 9% случаях. Пациенты отмечают жалобы на боль в конечностях, парестезии, чувство онемения [79].

Встречается поражение ПНС как при ATTRv, так и при AL [77, 80]. Наиболее частой мутацией в мире является мутация, вызванная заменой метионина на валин в позиции 30, p.Val30Met. Ее наличие ассоциировано с классическим неврологическим фенотипом ATTR. Пенетрантность у носителей мутации ATTR p.Val30Met в эндемичных регионах к 80 годам составляет 91% среди португальцев, 86% - у французов, а к 90 годам достигает 69% среди шведов. В Соединенных Штатах Америки распространена мутация Val122Ile, фенотипически ассоциированная с поздним дебютом кардиомиопатии, тем не менее распространенность полинейропатии при наличии данной мутации составляет 10-38% [80].

У многих пациентов в дебюте амилоидоза развивается билатеральный синдром карпального канала (СКК) задолго до появления иных симптомов, реже СКК носит односторонний характер [81]. В исследовании Gannon и др. проанализированы 156 случаев СКК за 2 года, среди которых у 23% был диагностирован амилоидоз. Среди всех диагностированных случаев амилоидоза лишь одному пациенту была начата патогенетическая терапия [82]. В другом исследовании Sood и соавт. ретроспективно оценена когорта пациентов, подвергшихся декомпрессии срединного нерва. Среди 91384 пациентов амилоидоз был диагностирован у 396 человек, медиана постановки диагноза составила 5,1 лет после хирургического вмешательства (10-летняя кумулятивная заболеваемость 0,60%, 95% ДИ: 0,53% - 0,67%) [83].

Примерно в 73% пациентов с ATTR развивается автономная дисфункция [79]. При AL-амилоидозе автономная нервная система поражается в 96% случаях

[84]. Классическим проявлением является стойкая гипотония, в том числе ортостатическая (46%), у 73% мужчин выявляется импотенция, у половины больных отмечается недержание мочи, в 53% случаях сопутствуют нарушения регуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде снижения веса (30% случаев), нарушения чувства насыщения, чередования диареи и запоров [85]. Вовлечение автономной нервной системы ассоциировано с худшим прогнозом выживаемости [84].

1.5.2.2 Почки

Почка – одна из основных органов-мишеней при AL-амилоидозе (94% случаев), при ATTR поражение встречается реже (от 15 до 20%) [86, 87]. Наиболее частое проявление – протеинурия, состоящая в основном из альбумина, которая может варьировать от субнефротической стадии до массивной протеинурии [88]. В некоторых случаях поражение почек проявляется в виде прогрессирующей почечной недостаточности. Так, согласно новым критериям, разработанным Международной рабочей группой по миеломной болезни, критериями амилоидного вовлечения почек являются повышение концентрации сывороточного креатинина >2 мг/дл или снижение клиренса креатинина <40 мл/мин [89].

1.5.2.3 Желудочно-кишечный тракт

Поражение ЖКТ при амилоидозе встречается не редко. В 1968 году при аутопсии Gilat и Spiro выявили амилоидные депозиты в 68 случаях из 70. Описывается 2 различных паттерна локализации депозитов: в мышечном слое стенки кишечника при первичном амилоидозе и в слизистой оболочке при вторичном поражении. Во всех случаях депозиты были обнаружены в стенке сосудов [90].

Клинические проявления поражения ЖКТ неспецифичны, также неспецифична и эндоскопическая картина. В большинстве случаев пациенты отмечают развитие хронической диареи и/или запоров, значительную потерю веса, в более редких случаях отмечаются нарушение моторики, псевдообструкции,

кровотечения, перфорация стенок кишечника, выявляются амилоидомы – опухолевидные образования. Амилоидоз может имитировать воспалительные заболевания кишечника, злокачественные заболевания ЖКТ, ишемический колит [90, 91].

1.5.2.4 Костно-мышечные

Отрыв головки двуглавой мышцы плеча является патогномоничным симптомом и может указывать на ATTR-амилоидоз. Так, в исследовании Geller и др. частота встречаемости данного проявления у пациентов с ATTRw составила 33,3% - у 37 из 111 пациентов, у 9 человек отрыв был билатеральным. Из этих пациентов 14 человек не знали об отрыве головки двуглавой мышцы плеча, т.е. отрыв случился бессимптомно и был диагностирован при объективном осмотре [92, 93]. По другим исследованиям частота встречаемости этого симптома варьируется в пределах 33,3 – 44% [94].

В восьми исследованиях сообщается о спинальном стенозе как проявлении ATTR, вне зависимости от подтипа [95]. Wang и соавт. в своей работе отмечают, что среди диагностированных случаев ATTRv частота спинального стеноза не превышает 3,4% [88]. Nakagawa и Paragianni, изучая особенности клинического течения при ATTRw, опубликовали данные, согласно которым частота стенозов позвоночного канала встречается в 13 – 30,4% случаях [96, 97].

1.5.2.5 Мягкие ткани

Патогномоничным симптомом при AL-амилоидозе считается выявление макроглоссии – увеличения языка с отпечатками зубов на его боковых поверхностях. Встречается этот симптом не часто, примерно в 10% случаях, однако довольно быстро позволяет установить диагноз [98, 99].

Важным клиническим проявлением также является и периорбитальная пурпура. Ряд исследований связывает возникающие изменения с выраженной хрупкостью пораженных амилоидом сосудов в этой области. При объективном осмотре можно обнаружить геморрагические сливные высыпания в области груди.

Все эти проявления являются важными диагностическими маркерами плазмоклеточных дискразий [100, 101, 102].

1.6 Диагностика

Своевременная диагностика АКМП во многом зависит от высокой настороженности и осведомленности врачей-специалистов. Включает она в себя две критические фазы: 1) фаза подтверждения АКМП, и 2) типирование АКМП [103].

1.6.1 Подтверждение заболевания

1.6.1.1 Лабораторные биомаркеры

Традиционные кардиоспецифические маркеры, такие как тропонин или натрийуретический пептид, могут идентифицировать амилоидное поражение, в том числе на субклинических стадиях. Несмотря на то, что эти биомаркеры являются неспецифическими, при АКМП всегда регистрируются крайне высокие показатели, зависящие от бремени амилоидной нагрузки [104]. Сывороточные концентрации этих маркеров напрямую коррелируют с выживаемостью пациентов с АКМП [105].

Концентрации NT-proBNP, тропонина лежат в основе стадирования АКМП и определения степени тяжести заболевания. Относительно ATTR-АКМП в клинической практике применяется шкала Национального Центра Амилоидоза - NAC (National Amyloidosis Center). 869 пациентов с ATTR-АКМП (553 с ATTR_w и 316 с ATTR_v) стратифицированы в три категории согласно отрезным точкам биомаркеров. В основу этой шкалы заложены сывороточная концентрация NT-proBNP, а также скорость клубочковой фильтрации (СКФ). I стадия определяется как NT-proBNP ≤ 3000 пг/мл, СКФ ≥ 45 мл/мин, III стадия - NT-proBNP ≥ 3000 пг/мл, СКФ ≤ 45 мл/мин, II стадия устанавливалась при изменении одного из показателей. Шкала была валидирована на когорте из 318 пациентов с ATTR-АКМП из Франции. Медиана выживаемости 393 (45%) пациентов на стадии I составила 69,2

месяца, 334 (38%) со стадией II 46,7 месяцев, и 142 (16%) в стадии III 24,1 месяцев ($p < 0,01$). После корректировки с учетом возраста отношение рисков (ОР) относительно стадии I у пациентов в стадии II составило 2,05 [ДИ 1,54 – 2,72, $p < 0,01$] и у пациентов в стадии III – 3,80 [ДИ 2,73 – 5,28, $p < 0,01$] [106].

В 2024 году в шкале NAC была выделена IV стадия ATTR-AКМП, классифицируемая как превышение концентрации NT-proBNP >10000 пг/мл, независимо от СКФ. Летальность в стадии IV составила 30,6% (55 из 180 пациентов). После корректировки с учетом возраста было отмечено, что пациенты со стадией ATTR-AКМП IV имеют риск смерти в 15 раз выше, чем пациенты в стадии I [ОР 15,5, 95% ДИ: 9,3 – 26,1] и в 3 раза выше, чем пациенты в стадии III [ОР 3,4; 95% ДИ: 2,2 – 5,4] [107].

Для стадирования AL-амилоидоза традиционно применяется прогностическая шкала, разработанная в клинике Mayo в 2004 [101]. Стратификация осуществляется на основании концентрации в/ч тропонина и NT-proBNP. Отрезными значениями являются 332 нг/мл для NT-proBNP и 0,035 нг/мл для тропонина. Стадия I определяется при концентрации обоих маркеров менее указанных значений, стадия II – один маркер повышен или равен указанным значениям, стадия IIIa – оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP <8500 пг/мл, стадия IIIб – оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP >8500 пг/мл. Медиана общей выживаемости при стадии I не достигнута, 57% живы в течение 10 лет, стадии II – 67 месяцев, стадии IIIa – 15 месяцев, стадии IIIб – 4 месяца [108].

В 2012 году шкала Mayo была модифицирована. Оценивались три показателя: NT-proBNP, тропонин, а также разница концентраций свободных легких цепей. По 1 баллу присваивалось при превышении значений 1800 пг/мл, 0,025 нг/мл и 180 мг/л, соответственно. Стадия устанавливается на основании суммы баллов, 0 баллов – стадия I (медиана общей выживаемости не достигнута, 57% живы в течение 10 лет), 1 балл – стадия II (медиана общей выживаемости 69 месяцев), 2 балла – стадия III (16 месяцев) и 3 балла – стадия IV (6 месяцев) [109].

1.6.1.2 Электрокардиография

Электрофизиологические аспекты АКМП до сих пор плохо изучены, относительно иных аспектов заболевания. Тем не менее, изменения на ЭКГ играют важную роль в постановке диагноза и прогнозировании нарушений ритма и проводимости сердца во время лечения АКМП [110].

Изменения на ЭКГ при АКМП были описаны еще в 1958 году: низкий вольтаж комплексов QRS, недостаточное нарастание зубца r в грудных отведениях и псевдоинфарктный паттерн [111].

В исследовании Dusa и соавт. была проанализирована корреляция параметров ЭКГ с амилоидной нагрузкой. Оценивались стандартные ЭКГ-паттерны, ассоциированные с АКМП. Низкий вольтаж QRS определялся как амплитуда QRS в грудных отведениях <10 мм или <5 мм в стандартных отведениях, в когорте этот признак встречался в 27,6% случаев АКМП. Две трети больных имели синусовый ритм (62,9%), в то время как у другой трети (34,3%) регистрировалась ФП и трепетание предсердий (2,9%). Среди нарушений проводимости сердца в 17,1% случаев диагностирована АВ-блокада 1 степени, блокада ЛНПГ встречалась у 16,2%. Псевдоинфарктный паттерн наблюдался в 20% случаев. У 7,6% пациентов диагностирована значимая желудочковая эктопическая активность. Авторами была обнаружена корреляция между вольтажом QRS с гистологически подтвержденной амилоидной нагрузкой сердца ($r=-0.780$, $p=0.039$) и внеклеточным объемом (ECV, Extracellular volume) по данным MPT ($r=-0.266$, $p=0.006$) [112].

1.6.1.3 Эхокардиография

ЭхоКГ – наиболее распространенная и общедоступная методика визуализации структуры и функции сердца. ЭхоКГ играет ключевую роль в диагностике АКМП и дальнейшем мониторингировании прогрессирования заболевания [113, 114].

Важным диагностическим критерием является оценка толщины стенок сердца. Отложение депозитов амилоида морфологически проявляется в виде симметричного утолщения миокарда как левого, так и правого желудочков, с постепенным уменьшением их полостей [115]. В большинстве случаев определяется несоответствие толщины стенок сердца и вольтажа при регистрации ЭКГ. Отсутствие признаков поражения аортального клапана, тяжелой артериальной гипертензии (АГ), толщины стенок >12 мм с ДД является признаком АКМП [116]. Тем не менее, примерно у трети больных с АКМП при ЭхоКГ выявляется нормальная толщина стенок сердца, что означает отсутствие корреляции между объемом амилоида и толщиной стенок. При отсутствии утолщения диагноз АКМП не может быть исключен [116].

Важным является оценка диастолической функции. Классически АКМП относилась к рестриктивным кардиомиопатиям (РКМП), однако ряд исследований показывает, что при АКМП может выявляться как замедленная релаксация (1 тип), псевдонормальный паттерн (тип 2), так и выраженные рестриктивные нарушения (тип 3) [117, 118].

Ранним чувствительным показателем является продольная глобальная деформация (GLS, global longitudinal strain), позволяющая оценить субклинические изменения в функции левого желудочка [119]. У пациентов с АКМП наблюдается характерный феномен изменения GLS со снижением в базальных и средних сегментах и сохранной деформацией в области верхушки сердца. Подобный паттерн в литературных источниках называется «вишенкой-на-торте» или «бычьим глазом» [120, 121]. В исследовании Ternacle и др. [122] показано, что верхушечная $GLS > -14,5\%$ являлась критерием тяжелого поражения сердца и была независимым фактором риска в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на высокую чувствительность (93%) и специфичность (82%) методики спекл-трекинг, многие факторы могут влиять на изменение GLS, характерные изменения неспецифичны для АКМП и могут встречаться при иных

инфильтративных заболеваниях сердца, таких как болезнь Данона [123], болезнь Фабри [124], терминальная стадия почечных заболеваний [125].

1.6.1.4 Магнитно-резонансная томография

За последние годы, МРТ сердца приобрела большое значение в диагностике амилоидоза и его отличия от других кардиомиопатий [103].

Увеличение массы миокарда, значительное утолщение миокарда, увеличение обоих предсердий, утолщение межпредсердной перегородки можно обнаружить практически у всех пациентов. Преимуществом в сравнении с эхокардиографическим исследованием является несколько большая точность, особенно у пациентов, которые не могут хорошо быть обследованы ультразвуковыми методами, лучшая дифференциация трабекул и папиллярных мышц, значительно более четкая и контрастная дифференциация эпикарда, а также полная визуализация обоих предсердий [126].

Диагностическими критериями при АКМП по данным МРТ сердца являются отсроченное накопление гадолиния (LGE, Late gadolinium enhancement), и количественные параметры - время T1-релаксации и ECV.

Ранее считалось, что LGE локализовалось в фиброзированных областях миокарда при хронических инфарктах миокарда, ГКМП и дилатационной кардиомиопатии. В исследовании Maceira и др. впервые описано глобальное субэндокардиальное отсроченное накопление гадолиния как классический признак АКМП при МРТ [127].

Большой потенциал в детекции, дифференциации и стратификации АКМП продемонстрировало T1-картирование. У пациентов с АКМП наблюдается увеличение времени T1-релаксации в миокарде в сравнении с пациентами с иными кардиомиопатиями [121]. В исследовании Karamitsos и др. при AL-АКМП медиана времени T1-релакции составила 1140 ± 61 мс в сравнении с временем 958 ± 20 мс в контрольной группе, $p < 0.001$. Чувствительность метода составила 92%, специфичность – 91% [128]. Fontana и соавт. также продемонстрировали

диагностическую точность метода, при АТТН-АКМП значение было повышено (АТТН- АКМП 1097 ± 43 мс, в контрольной группе 967 ± 34 мс, $p < 0.0001$) [129].

По определению нативное (бесконтрастное) T1-картирование подразумевает в себе сигнал как от внутриклеточного, так и от внеклеточного пространства. Введение контрастного препарата позволяет отграничить и изменить внеклеточный объем. При АКМП наблюдается увеличение показателя ECV, потенциально дающий представление о степени амилоидной нагрузки сердца и тяжести заболевания [130].

1.6.1.5 Биопсия

Сегодня эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики АКМП [96]. Но несмотря на высокую чувствительность метода (100%) [131] проведение ЭМБ крайне непрактично в качестве скринингового исследования в выявлении АКМП по нескольким причинам: а) процедура высокого риска; б) необходимость наличия высококвалифицированных специалистов и специфического оборудования, что доступно для экспертных центров. Другими ограничениями являются невозможность оценить амилоидную нагрузку во всем сердце, невозможность оценить системную амилоидную нагрузку, и по этим же причинам, ограничения в мониторинговании ответа на патогенетическую терапию [132].

Однако в некоторых ситуациях ЭМБ остается методом выбора: 1) положительный результат радионуклидного исследования и выявление плазмноклеточной дискразии, что не позволяет достоверно типировать АКМП; 2) отрицательный результат или неоднозначный результат диагностического обследования при сохраняющихся клинических подозрениях в отношении АКМП; 3) невозможность проведения радионуклидного исследования [133].

При системном амилоидозе допускается проведение экстракардиальной биопсии. Диагностическая достоверность экстракардиальных биоптатов зависит от типа амилоидоза и исследуемой ткани [134]. В исследовании [135] с участием 286

пациентов с ATTR-амилоидозом с поражением сердца, только у 73% был обнаружен амилоид при экстракардиальной биопсии. При экстракардиальной биопсии чаще всего выявляется AL-амилоидоз, затем ATTRv-амилоидоз, в то время как чувствительность для выявления ATTRw-амилоидоза при экстракардиальной биопсии низкая. Поэтому, при подозрении на амилоидоз сердца рекомендуется проводить ЭМБ, которая имеет значительно более высокую чувствительность при отсутствии однозначного диагноза, поставленного с помощью неинвазивных методик [103].

Для выявления амилоида биоптаты подвергаются окраске Конго красным, после чего изучаются в поляризационном свете. Амилоид обладает свойством двойного лучепреломления, вследствие чего патоморфолог может обнаружить яблочно-зеленое свечение [136].

1.6.2 Типирование амилоидоза

1.6.2.1 Радионуклидное исследование

В 2016 году были опубликованы результаты работы Gillmore и соавт., в рамках которой впервые была оценена значимость радиоизотопного исследования в дифференциальной диагностике АКМП, что положило начало неинвазивной диагностике этого жизнеугрожающего заболевания [137]. Были проанализированы 1217 случаев пациентов с подозрением на АКМП, направленные в специализированные экспертные центры. Среди 857 пациентов с подтверждённым амилоидозом (374 при помощи ЭМБ) и 360 пациентов с неамилоидными кардиомиопатиями накопление РФП в миокарде по данным радиоизотопного исследования продемонстрировало 99% чувствительность и 86% специфичность для ATTR-АКМП [137].

Радиоизотопное исследование при АКМП проводится с остеотропными технеций-мечеными фосфатными комплексами. В настоящее время в мире доступны три препарата: ^{99m}Tc -пирофосфат (^{99m}Tc -РҮР), широко применяемый в Соединенный Штатах Америки и на территории Российской Федерации, ^{99m}Tc -3,3-

дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновая кислота (^{99m}Tc -DPD) и ^{99m}Tc -гидроксиметилен дифосфонат (^{99m}Tc -HMDP), используемые в странах Европы [8]. Все три препарата могут быть взаимозаменяемыми, однако каждый имеет свои особенности относительно протокола проведения исследования и дальнейшей интерпретации результатов. Исследования показывают, что в отличие от ^{99m}Tc -РФП при оценке соотношения сердце-контралатеральная сторона (heart-contralateral ratio, H/Cl) при визуализации с ^{99m}Tc -HMDP могут быть искажения фоновым шумом. При этом повышенное содержание ^{99m}Tc -HMDP наблюдается в мягких тканях, ягодичных мышцах, плечах, грудной клетке, брюшной стенке, печени, скелетных мышцах и легких. По этой причине оценка H/Cl не рекомендуется при использовании ^{99m}Tc -HMDP [138-140]. Могут быть отличия в возможности визуализации экстракардиального накопления РФП при системном амилоидозе [141]. В относительно крупном исследовании Французского референс-центра по амилоидозу сердца были проанализированы случаи с 2010 по 2017 год, когда проводилось исследование с ^{99m}Tc -HMDP в режиме «все тело». Экстракардиальное накопление было выявлено у 74 пациентов, в том числе у 72 пациентов с АКМП и 2 контрольных лиц. Преимущественно накопление обнаруживалось в легких и плевре, чуть реже в ЖКТ и подкожной клетчатке [140]. Проведение исследования с ^{99m}Tc -РФП в режиме «все тело» не рекомендуется [8]. Прямые исследования сравнения ^{99m}Tc -HMDP и ^{99m}Tc -РФП в мире не проводились. В одном из небольших исследований одному и тому же пациенту с двух месячной разницей была выполнена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -HMDP и ^{99m}Tc -РФП. По опубликованным данным продемонстрирована отличная корреляция между РФП и схожая степень накопления в миокарде на обоих изображениях [142].

Специальной подготовки пациента перед проведением исследования с остеотропными фосфатными комплексами не требуется. Для всех трех РФП внутривенно вводят препарат активностью приблизительно 10-20 мКи, аналогично стандартной сцинтиграфии костей. Визуализация проводится с использованием гамма-камеры высокого разрешения [8].

Протокол исследования основан на исследовании S. Bokhari и соавт. и включает в себя планарное исследование в передней проекции с полуколичественной оценкой H/Cl и при наличии видимого накопления РФП в проекции миокарда исследование в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) [143, 144]. Положительным результатом считается при значениях $H/Cl > 1,5$ через 1 час или $> 1,3$ через 3 часа [9]. Использование только планарных изображений приводит к неопределенным результатам или неправильной классификации АТТР-АКМП, при этом сообщается о ложных результатах у 2–28% пациентов [10-12]. Поэтому для дифференциации между активностью в миокарде и активностью в кровотоке или внесердечной активностью необходимо дополнительное получение изображений ОЭКТ грудной клетки. При выполнении ОЭКТ одновременное проведение синхронизированной стандартной компьютерной томографии (КТ) также может быть полезно для количественной оценки накопления РФП в миокарде согласно шкале Perugini. Положительным в отношении АТТР-АКМП является выявление степени накопления 2 или 3 [145, 146].

Неуточненным до сих пор остается вопрос времени экспозиции РФП. Основным регламентирующим документом являются Практические рекомендации визуализации АТТР-АКМП Американского общества ядерного кардиологии от 2016 года. В этом документе указывается, что рекомендуемым сроком экспозиции РФП перед проведением исследования является 1 час, через 3 часа – опциональным [147]. В 2021 году Dorbala и соавт. в своей работе говорят о необходимости проведения сцинтиграфического исследования через 2-3 часа [9]. Удлинение срока экспозиции связано с замедленной циркуляцией РФП в пуле крови у пациентов с ХСН и завышение H/Cl через 1 час по этой причине. Тем не менее, протокол исследования с ^{99m}Tc -РУР продолжает развиваться, при этом центры проводят радиоизотопное исследование по-разному, что, к сожалению, влияет на интерпретацию результатов исследования и приводит к диагностическим ошибкам [12].

Ряд многочисленных исследований демонстрирует, что более интенсивное накопление РФП наблюдается при ATTR-АКМП в сравнении с AL-АКМП [143, 148, 149]. Хотя сцинтиграфия с ^{99m}Tc -РУР рутинно используется в диагностике ATTR-АКМП, природа связывания РФП остается неясной. Предполагалось как сродство к амилоиду, так и возможное наличие кальцификаций [146, 150]. В одном небольшом исследовании, основанном на результатах ЭМБ, было показано, что количество микрокальцификаций при ATTR в сравнении с AL было больше, однако незначительно. Стоит помнить, что при ЭМБ происходит забор лишь небольших поверхностных участков правого желудочка, что ограничивает исследование [151]. В 2023 году Thelander и соавт. в своей работе проанализировали гистологический материал шести сердец с массивным поражением амилоидом: три с ATTR, три с AL. Кроме того, была проведена авторадиграфия с использованием ^{99m}Tc -DPD для оценки локализации связывания РФП. Исследование показало, что при ATTR-АКМП очагов микрокальцификации, связывающихся с ^{99m}Tc -DPD больше, чем при AL, однако не все эти очаги связаны с амилоидными депозитами [150].

1.6.2.2 Иммуногистохимическое исследование

Точная классификация амилоида может быть выполнена уже на ранней стадии заболевания с высокой чувствительностью с помощью иммуногистохимического окрашивания биоптатов [103]. Антитела используются для выявления ATTR, AL, и AA-амилоидоза. Как правило, при AL-амилоидозе с поражением сердца, наблюдается ретикулярный/перичеселлюлярный рисунок. в то время как при ATTR преобладают фокальные амилоидные отложения [151]. Для иммуногистохимической дифференциальной диагностики типов амилоида, необходимо учитывать, что частота встречаемости моноклональной гаммопатии неясного значения высока (5,3% в возрасте > 70 лет, 7,5% в возрасте > 85 лет), 25% пациентов с ATTRv или ATTRw параллельно имеют моноклональную гаммопатию неясного значения, и 10% из системных амилоидозов неправильно типифируются [152, 153].

1.6.2.3 Масс-спектрометрия

Наиболее надежным методом является масс-спектрометрический протеомный анализ, который непосредственно идентифицирует белковую субъединицу в отложениях и сопутствующие универсальные амилоидные белки (аполипопротеин Е, сывороточный амилоид Р и аполипопротеины А-IV). Масс-спектрометрия может обнаруживать редкие или новые типы, а ее чувствительность и специфичность близки к 100%, что делает ее золотым стандартом для типирования [154]. Однако масс-спектрометрия является дорогостоящим методом типирования, требует специализированного лабораторного оборудования и в нашей стране технически труднодоступна.

1.6.2.4 Иммунохимическое исследование

Для дифференциальной диагностики типов АКМП с целью выявления моноклональной дискразии проводятся следующие исследования: количественная оценка концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови, электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией. Количественная оценка концентрации СЛЦ обладает 99% чувствительностью в идентификации белка-предшественника при AL-типе АКМП [24, 155]. При отсутствии моноклональной секреции и положительном результате радиоизотопного исследования в сочетании с признаками АКМП по данным ЭхоКГ и/или МРТ диагноз ATTR-АКМП может быть установлен неинвазивно [24].

1.7 Терапия

1.7.1 Симптоматическая

Поскольку основным клиническим проявлением АКМП является ХСН, то основой симптоматической терапии является диуретическая терапия и терапия ХСН. Возможность применения разных групп препаратов до сих остается предметом обсуждения у больных с АКМП, поскольку в предыдущих исследованиях АКМП была критерием невключения [156-163].

Небольшие исследования демонстрируют противоречивые результаты, по результатам одних небольшие дозы препаратов хорошо переносятся и необходимы в терапии [164, 165], тогда как по иным результатам те же группы препаратов переносятся крайне плохо и могут привести к неблагоприятным исходам [13, 14].

Недостаточное число исследований привело к значимому пробелу в знаниях относительно терапии ХСН у пациентов с АКМП.

В 2023 году были опубликованы результаты крупного исследования рабочей группой Европейского общества кардиологов. В ретроспективный анализ был включен 2371 пациент с АТТН-АКМП в период с 2000 по 2022 год. Среди всех пациентов БАБ были назначены 55,4%, 57,4% пациентов получали препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему (РАС), а антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) назначались в 39% случаях. В течение медианы периода наблюдения 27,8 [10,6 – 51,3] месяцев БАБ были отменены у 21,7% пациентов, ингибиторы РАС в 32,9% случаев. Для сравнения, АМКР были отменены лишь в 7,5% случаев. Анализ показал, что терапия АМКР была независимо связана со снижением риска смерти в общей популяции [ОР 0,77, 95% ДИ: 0,66 – 0,89, $p < 0,01$] и в заранее определенной подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ $> 40\%$ [ОР 0,75 95% ДИ: 0,62 – 0,90, $p < 0,01$]; терапия низкими дозами БАБ независимо связана со снижением риска смерти в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$ [ОР 0,61; 95% ДИ: 0,45 – 0,83, $p = 0,002$]. Существенных различий в терапии ингибиторами РАС выявлено не было [166].

1.7.2 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

В исследованиях DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR применение препаратов группы ИНГКТ-2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина при ХСН вне зависимости от фракции выброса привело к снижению риска смерти и сердечно-сосудистых событий [15-18]. Однако доказательных данных об эффективности этой группы препаратов при АКМП на сегодняшний нет, рандомизированные клинические исследования по всему миру в активной стадии.

«Опыт применения иНГКТ-2 при АКМП накапливался постепенно. В первых работах применение этой группы препаратов было скорее вынужденным по причине прогрессирования ХСН. Dobner S. и соавт. в 2023 году опубликовали результаты анализа, в который были включены пациенты со стабильным течением АТТР-АКМП, получающие специфическую терапию АТТР. Ретроспективно до начала терапии дапаглифлозином и через 3 месяца оценивался ряд параметров. В целом терапия иНГКТ-2 была начата у 34 пациентов, 17 пациентов были включены в анализ, а пациенты не получающие иНГКТ-2 составили группу контроля. При 3-месячном наблюдении численное снижение уровня NT-proBNP наблюдалось у 76,5% пациентов в группе дапаглифлозина и у 67,5% пациентов в контрольной группе. Данные результаты послужили первым шагом к изучению применения иНГКТ-2 у пациентов с АКМП» [167].

«В небольших нерандомизированных ретроспективных исследованиях данная группа препаратов демонстрирует хорошую переносимость. По данным M. Steinhardt и соавт. на фоне терапии иНГКТ-2 в течение 8 месяцев у 79 пациентов с АКМП не было зарегистрировано тяжелых нежелательных эффектов, у 5% пациентов выявлялась инфекция мочевыводящих путей. Применение дапаглифлозина или эмпаглифлозина было ассоциировано с некоторым ухудшением почечной функции в виде снижения СКФ (-2.7 ± 8.0 мл/мин, $p = 0.006$), по данным ЭхоКГ наблюдалось увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка ($+8.1 \pm 3.9$ мл, $p = 0.04$), уменьшение сердечного выброса (-0.5 ± 0.2 л/мин, $p = 0.002$) и ударного объема (-6.3 ± 2.2 мл, $p = 0.006$). Влияние иНГКТ-2 у пациентов с ХСН и АКМП на концентрацию NT-proBNP не оценивалось» [168].

«В исследовании A. Pillai и соавт. изучали 53 пациента с АКМП. У 6% выявлена инфекция мочевыводящих путей, у 2 пациентов развилось острое почечное повреждение. Наблюдалась тенденция к улучшению клинико-функционального класса, снижению числа госпитализаций (отклонение от исходного с 1 до 0,6 на пациенто-лет, $p=0,18$), однако несмотря на это различия не были статистически значимыми» [169].

1.7.3 Специфическая

«Очевидным влиянием на прогноз пациентов обладает лишь патогенетическая терапия». Основной ее целью является замедлить прогрессирование заболевания путем уменьшения синтеза белка-предшественника или прекращения депонирования амилоида [170].

1.7.3.1 ATTR амилоидная кардиомиопатия

Стабилизаторы TTR

Препараты этой группы связываются с нестабильным транстиретином, кинетически препятствуя его дальнейшей диссоциации на мономеры, тем самым замедляя прогрессирование АКМП [171, 172].

Наиболее изученным препаратом этой группы является тафамидис. «В 2021 году были представлены результаты завершившегося исследования ATTR-АСТ, в которое был включен 441 пациент, рандомизированный 2:1:2 в группы приема тафамидиса 80 мг, 20 мг и плацебо в течение 30 мес. Прием тафамидиса в обеих группах (80 и 20 мг) приводил к статистически значимому снижению летальности от всех причин и числа госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо ($p=0,003$ и $p=0,004$, соответственно). Помимо этого, в сравнении с плацебо при приеме 80 мг тафамидиса наблюдалось значимое снижение концентрации NT-proBNP ($-2587,5 \pm 570,6$ пг/мл, $p<0,01$, увеличение толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с шестиминутной ходьбой (T6MX) ($75,8 \pm 10,7$ м, $p<0,01$), а также улучшение качества жизни по результатам Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией ($13,5 \pm 2,2$ балла, $p<0,01$)» [173].

Вторым препаратом из этой группы, доказавшим свою эффективность в исследовании ATTRibute стал акорамидис. В исследование было включено 632 пациента, рандомизированные в группы в соотношении 2:1. Прием акорамидиса

приводил к снижению риска смерти от всех причин, снижение числа госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, а также к снижению NT-proBNP ($p < 0,01$). Обе группы не отличались по частоте нежелательных событий. В сравнении с тафамидисом прием акорамидиса ассоциирован с увеличением тетрамерного транстиретина в сыворотке крови на 42%, а также с более значимым снижением уровня NT-proBNP [174].

Ингибиторы синтеза TTR

Патисиран – препарат олигонуклеотидной природы, содержащий двуцепочечные молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые связываются с комплементарными молекулами мРНК и вызывают их деградацию, тем самым препятствуя синтезу белка. В исследовании APOLLO-B 360 пациентов рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Через 12 месяцев наблюдения в группе патисирана и плацебо наблюдалось снижение дистанции Т6МХ, более значимое в группе плацебо ($p = 0,02$), однако отмечено улучшение качества жизни в группе патисирана ($p = 0,04$). Значимого влияния на вторичные конечные точки достигнуто не было. В группе патисирана также регистрировались реакции, связанные с введением препарата: артралгии, мышечные спазмы [175].

Исследование HELIOS-B, посвященное исследованию эффективности и безопасности вутрисирана, завершилось в 2024 году. В это исследование вошли 655 пациентов, рандомизированных 1:1 в 2 группы. Терапия вутрисираном привела к снижению риска смерти от всех причин и риска сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо [ОР во всей популяции 0,72; 95% ДИ: 0,56 – 0,93, $p < 0,01$] и снижению риска смерти от всех причин через 42 месяца [ОР 0,65; 95% ДИ: 0,46 – 0,90, $p = 0,01$]. Кроме того, в группе приема вутрисирана отмечалось достоверное замедление снижения дистанции Т6МХ в сравнении с плацебо ($p < 0,01$). Нежелательные эффекты наблюдались в обеих группах без значимых отличий [176].

Инотерсен и эплонтерсен являются препаратами второго поколения, антисмысловые олигонуклеотиды, связывающиеся с мРНК TTR в печени. В

настоящее время завершено исследование NEURO-TTRansform для лечения ATTR полинейропатии, где проанализирована эффективность инотерсена и эплонтерсена [177]. CARDIO-TTRansform для лечения ATTR-АКМП пока находится в активной стадии. Тем не менее, в исследовании NEURO-TTRansform была выделена отдельная подгруппа пациентов со смешанным фенотипом и амилоидным поражением сердца (n=49, 34%). Первичные данные говорят о том, что в этой подгруппе отмечалось увеличение ФВ ЛЖ на 4,3% и ударного объема на 10,64 мл (p=0,049 и p=0,002, соответственно) [178].

Перспективным направлением является разработка препаратов, воздействующих на элиминацию имеющихся депозитов амилоида. В настоящее время в мире проводятся исследования фазы I и II различных рекомбинантных антител [179-181].

1.7.3.2. AL амилоидная кардиомиопатия

Основной целью терапии AL-АКМП является элиминация амилоидогенного клона плазматических клеток. Выбор режима терапии, химиотерапевтического агента и интенсивности зависит от степени поражения органов, общего состояния пациента, возраста и результатов исследования костного мозга [174]. Первоочередной задачей является определение того, подходит ли пациент для аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК) в качестве терапии первой линии или для комбинированной химиотерапии без трансплантации стволовых клеток [182].

Только ~20% первичных пациентов становятся кандидатами на проведение трансплантации стволовых клеток. Критериями отбора являются возраст 18 – 70 лет, сохранная функция сердца (ФВ ЛЖ >40%), дыхательная (сатурация O₂ >95% на атмосферном воздухе), печеночная (прямой билирубин <2 мг/дл), почечная (СКФ >30 мл/мин/1,73м²) функции и гемодинамическая стабильность (систолическое артериальное давление >90 мм рт.ст.). Кроме того, уровни

тропонины $>0,06$ нг/мл и NT-proBNP >5000 пг/мл ассоциированы с худшей выживаемостью [183].

Химиотерапевтические возможности

Алкилирующие агенты – мелфалан и циклофосфамид – используются в основном в составе тройных комбинаций. Применение их в качестве монотерапии в настоящее время считается неоптимальным для большинства пациентов [182], [184].

Особенно клоны плазматических клеток чувствительны к ингибиторам протеасом, к которым относится бортезомиб [185]. Бортезомиб вводится подкожно, еженедельно, в комбинации с дексаметазоном или алкилирующим агентом. Протокол бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон (VCD) является наиболее часто применяемым режимом химиотерапии. Гематологический ответ при VCD ранжируется от 60 до 65%. Как правило, VCD хорошо переносится, не вызывает тяжелую миелосупрессию и не требует коррекции дозы при почечной недостаточности [186-188].

Одним из наиболее эффективных препаратов является анти-CD38 моноклональное антитело – даратумумаб. В фазе III исследования ANDROMEDA подкожное введение даратумумаба в сочетании с VCD сравнивалось с 6 циклами стандартного курса VCD у первичных пациентов стадии I-IIIА. Гематологический ответ комбинации даратумумаба и VCD был значимо выше (92% и 77%, соответственно). Через 6 месяцев органный ответ также был выше (сердечный: 42% против 22%, почечный: 53% против 24%, соответственно) [189, 190].

Таким образом, растущая выявляемость АКМП указывает на необходимость пристального внимания к данной нозологии. АКМП протекает под многими клиническими масками, что в значительной мере затрудняет диагностику и требует особой настороженности. Изучение особенностей течения АКМП позволит определить ключевые признаки для раннего выявления амилоидоза сердца и его типирования.

Не менее важным является вопрос сопроводительной терапии. Современная патогенетическая терапия, доступная в реальной клинической практике, позволяет замедлить прогрессирование АКМП, однако не влияет на сформированные амилоидные депозиты и, как следствие, не способна восстановить нарушенную функцию сердца. Небольшие исследования демонстрируют противоречивые результаты относительно назначения терапии ХСН. Преодоление столь значимого проблема в знаниях относительно терапии ХСН у пациентов с АКМП позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

Глава 2. Материалы и методы.

2.1 Клиническая характеристика пациентов

Работа была проведена 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.

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. Все пациенты обследованы согласно действующему каскадному алгоритму диагностики АКМП. У 110 пациентов подтвержден диагноз АКМП, у 108 пациентов диагноз АКМП достоверно исключён. Средний возраст пациентов составил $66,5 \pm 13,2$ лет; 95% ДИ: 64,8 – 68,3. Среди включенных в исследование пациентов 123 мужчины (56,4%) и 95 женщин (43,6%). 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 $\pm$ SD; 95% ДИ		66,5 $\pm$ 13,2; 64,8 – 68,3
Пол, абс. (%)	мужской	123 (56,4)
	женский	95 (43,6)
Артериальная гипертензия, абс. (%)		127 (58,3)

Продолжение таблицы 1

Характеристики	Все пациенты N=218
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	41 (18,8)
Ангиопластика со стентированием коронарных артерий, абс. (%)	16 (7,3)
Сахарный диабет, абс. (%)	78 (35,8)
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]

ИМТ – индекс массы тела

2.2 Материалы и дизайн исследования

Данное исследование состояло из двух этапов.

2.2.1 Первая часть работы – обсервационное описательное исследование

Критерии включения:

1. Возраст больных старше 18 лет.
2. Подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании.
3. Амилоидная кардиомиопатия, системный амилоидоз с поражением сердца, подтвержденные данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца с контрастированием гадолинием

4. Пациенты, направленные с подозрением на наличие амилоидной кардиомиопатии, с достоверно исключенным диагнозом амилоидной кардиомиопатии и негативным результатом сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР составили группу сравнения для реализации задачи по оценке специфичности и чувствительности радиоизотопных параметров относительно комплекса клинико-лабораторных данных.

Критерии исключения:

1. Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны больного.
2. Желание больного добровольно прекратить участие в исследовании.
3. Развитие непереносимых побочных эффектов.

Было включено 110 пациентов с диагнозом АКМП, проходивших как стационарное лечение, так и наблюдавшихся в амбулаторном порядке. Все участники были информированы о ходе исследования до включения, у всех было получено письменное добровольное информированное согласие.

Проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр, включавший оценку клинического статуса. Проводились 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 -РУР согласно протоколу, установленному на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Оценивалась специфичность и чувствительность радиоизотопных параметров относительно комплекса клинико-лабораторных данных, для реализации этой задачи была сформирована контрольная группа из 108 пациентов с негативным результатом сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР, которые направлялись в связи с подозрением на наличие АКМП и диагноз был достоверно исключён.

В специализированных экспертных учреждениях проводилось иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи с количественным определением концентрации свободных лёгких цепей, молекулярно-генетическое исследование для выявления патогенных и условно-патогенных мутаций в гене *TTR*, масс-спектрометрия. При наличии показаний проводилась биопсия пораженного органов с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов. Показаниями к биопсии пораженного органа явились: сомнительные клинико-диагностические данные, не позволяющие достоверно подтвердить диагноз амилоидоза сердца; сочетание клинико-диагностических данных нескольких типов АКМП.

Оценивалась переносимость групп препаратов, применяемых в целях терапии ХСН. Согласно результатам обследования пациентам была рекомендована патогенетическая терапия АКМП.

Срок наблюдения составил 12 месяцев, по истечении которого все пациенты были приглашены для повторного очного визита, при невозможности очного визита совершался телефонный звонок. Через 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.

2.2.2 Вторая часть работы - одноцентровое пилотное проспективное рандомизированное клиническое исследование

Критерии включения

1. Возраст больных старше 18 лет.
2. Подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании.
3. Амилоидная кардиомиопатия, системный амилоидоз с поражением сердца, подтвержденные данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца с контрастированием гадолинием

4. Хроническая сердечная недостаточность, подтвержденная повышением уровня NT-pro-BNP > 300 пг/мл или BNP > 100 пг/мл.
5. Отсутствие противопоказаний к назначению иНГКТ-2.

Критерии исключения:

1. Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны больного.
2. Желание больного добровольно прекратить участие в исследовании.
3. Развитие непереносимых побочных эффектов.

Вторая часть работы - одноцентровое пилотное проспективное рандомизированное клиническое исследование, целью которого служило определение эффективности и безопасности раннего назначения иНГКТ-2 у пациентов с ХСН, развившейся вследствие амилоидного поражения сердца.

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. Все участники были информированы о необходимости соблюдения мер личной гигиены при приеме иНГКТ-2 и потенциальных побочных эффектах в виде повышенного риска развития мочевой инфекции. В группе 2 (n=25) пациенты получали только базисную терапию. К базисной терапии относились петлевые диуретики, АМКР, БАБ, иАПФ. иНГКТ-2 назначались в первые часы госпитализации пациента в стационар либо на амбулаторном визите.

Срок наблюдения пациентов составил 6 месяцев, по истечении которого все пациенты приглашались для повторного очного визита. Исходно на момент включения в исследование и через 6 месяцев наблюдения оценивался клинико-функциональный статус, проводились лабораторные исследования и

эхокардиография. Оценка клинико-функционального статуса включала проведение Т6МХ, также оценивался функциональный класс ХСН (ФК ХСН), выраженность одышки по шкале Борга, клиническое состояние согласно шкале оценки клинического состояния (ШОКС), качество жизни согласно опроснику Миннесотского Университета специально для больных ХСН (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ). Кроме того, через 6 месяцев оценивались частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, наличие сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

Полный дизайн исследования представлен на Рисунке 4.



Рисунок 4. Дизайн исследования

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-функциональный статус

На этапе включения в исследования всем пациентам проводилось стандартное обследование: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, семейного анамнеза, физикальный осмотр, включавший оценку частоты сердечных сокращений, АД, оценку наличия неврологических проявлений.

Оценка толерантности к физическим нагрузкам с определением ФК ХСН проводилась согласно действующим рекомендациям по ХСН и Т6МХ (Приложение 1). Выраженность одышки оценивалась согласно модифицированной шкале Борга, диапазон значений которой составляет от 0 (нет одышки) до 10 (максимальная одышка) (Приложение 2). Тяжесть ХСН определялась согласно шкале оценки клинического состояния (ШОКС), основанной на оценке 10 признаков, сумма баллов которых соответствует тому или иному ФК ХСН (Приложение 3). Для оценки качества жизни в исследовании пациенты самостоятельно заполняли опросник MLHFQ, состоящего из 21 вопроса (Приложение 4). Результат был интерпретирован на основании итоговой суммы баллов, где более высокий балл соответствовал худшему качеству жизни.

2.3.2 Лабораторная диагностика

Забор крови осуществлялся в ранние утренние часы натощак. Всем пациентам проводились рутинные лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи с определением протеинурии. В целях диагностики АКМП всем пациентам осуществлялась количественное определение NT-proBNP и в/ч тропонина электрохемилюминисцентным способом с использованием наборов Troponin THs и proBNP II на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария). Уровень NT-proBNP > 125 пг/мл считался критерием наличия сердечной недостаточности согласно действующим клиническим рекомендациям. Концентрация в/ч тропонина $>34,2$ пг/мл считалась положительным результатом.

СКФ вычислялась на основании плазменной концентрации креатинина по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

2.3.3 Инструментальная диагностика

ЭКГ регистрировалась на 12-канальном приборе Cardiovit AT-2 Plus (Schiller, Швейцария) в покое в горизонтальном положении при свободном дыхании, а также на вдохе. Каждая ЭКГ имеет продолжительность 10 с, частота дискретизации 500 Гц, диапазон сигнала $-7,4-7,4$ мВ по каждому отведению, разрядность

16 бит, в записях сохранены независимые отведения I, II, V₁-V₆. Анализировался сердечный ритм, наличие нарушений ритма и проводимости, вольтаж комплексов QRS, наличие рубцовых изменений.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась всем пациентам с применением экспертной системы ультразвуковой диагностики «Vivid E9» (GE Health Care, США), оснащенной электронным датчиком M5S-D. Протокол исследования соответствовал актуальным клиническим рекомендациям, включал основные ЭхоКГ позиции, М- и В-режим, доплерографию, цветное доплеровское картирование с ЭКГ-синхронизацией для определения фазы сердечного цикла. Оценивались стандартные параметры: ФВ ЛЖ, рассчитанная по методу Симпсона, размеры левого желудочка, толщина МЖП и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Всем пациентам оценивалась гемодинамическая значимость клапанных регургитаций, признаки АС. Оценка диастолической функции проводилась в режиме импульсно-волновой доплерографии с определением параметров трансмитрального потока, а также методом тканевой миокардиальной доплерографии. Всем пациентам также проводилась спекл-трекинг ЭхоКГ, в ходе которой оценивалась глобальная продольная деформация левого желудочка с отображением 17 сегментов и определением паттерна изменения GLS.

Сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc-PYP проводили на однофотонном эмиссионном томографе Philips BrightView ХСТ (Нидерланды) с LEHR-коллиматорами и плоскопанельной КТ-подсистемой в планарном режиме и режиме ОЭКТ/КТ. Планарное и томографическое исследования выполняли через 3 часа после инъекции РФП активностью 20 мКи. Планарное исследование включало запись передней проекций с набором 1 млн импульсов в матрицу 128×128 при зуме 1,46. ОЭКТ проводили без ЭКГ-синхронизации в 64 (32×2) проекциях по 30 с при зуме 1,85. Реконструкцию и обработку проекций выполняли в программном пакете Cedars-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS с итеративным алгоритмом Astonish.

2.4 Статистический анализ данных

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. С помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или Колмогорова-Смирнова ($n > 50$) оценивалось соответствие количественных показателей нормальному распределению. Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) при нормальном распределении с соответствующим 95% доверительным интервалом, и с помощью медианы (Me) с межквартильным размахом (IQR) при ненормальном. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с применением метода t -критерия Стьюдента для независимых совокупностей, парного t -критерия для зависимых. Сравнение групп по количественному показателю с ненормальным распределением выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни для независимых совокупностей, критерия Уилкоксона для зависимых. Анализ качественных показателей для оценки независимых совокупностей осуществлялся с использованием критерия хи-квадрата (X^2) Пирсона, для оценки зависимых совокупностей – теста МакНемара. Корреляционный анализ был выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена с учетом распределения, отличного от нормального. Для оценки диагностической значимости и отрезных значений предикторов применялся ROC-анализ. Анализ выживаемости произведен методом Каплана-Майера. Оценка зависимости наличия АКМП и АТТР-АКМП от ряда параметров выполнена при помощи бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и соответствующих 95% доверительных интервалов.

Статистически значимыми различия считались при значении $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Клинические особенности течения АКМП

Всего в исследование включены 110 пациентов с установленным диагнозом АКМП. 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*, на основании чего установлен наследственный тип заболевания, у 24 (51,1%) с учетом отсутствия мутации был установлен «дикий» или ненаследственный вариант. Среди пациентов с ATTRv 12 человек имели отягощенный семейный анамнез (наличие явлений ХСН или изменения походки, явления полинейропатии), что позволило заподозрить наследственную природу заболевания. В структуре патогенных или условно-патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей преобладал вариант p.Val30Met (47,8%). Структура выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей в гене *TTR* представлена на Рисунке 5.

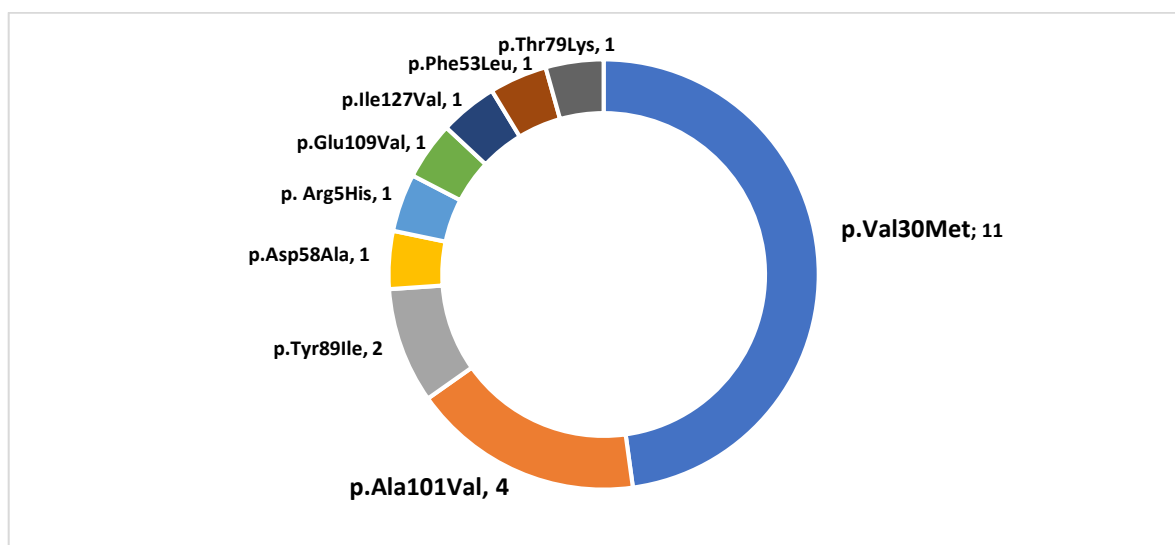


Рисунок 5. Структура выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей в гене *TTR*

Минимальный возраст среди пациентов с АКМП составил 37 лет, максимальный – 90 лет. Средний возраст пациентов с АКМП составил $65,6 \pm 11,1$; 95% ДИ: 63,5 – 67,7 лет. Структура пациентов по возрастным категориям представлена на Рисунке 6. Гендерно-возрастные характеристики пациентов с различными типами АКМП представлены в Таблице 2а, 2б.

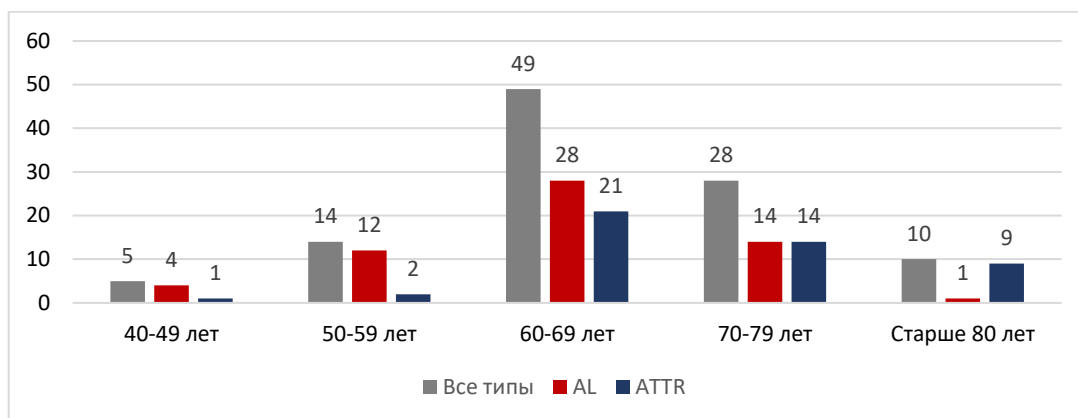


Рисунок 6. Структура пациентов по возрастным категориям.

Таблица 2а. Гендерно-возрастные характеристики пациентов с различными типами АКМП

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p _{AL-ATTR}
Пол (жен. / муж.), абс. (%)	39 (36,1) / 69 (63,9)	29 (47,5) / 32 (52,5)	10 (21,3%) /37 (78,7%)	0,005*
Возраст, полных лет M±SD; 95% ДИ	65,6±11,1; 63,5 – 67,7	61,9±9,8; 59,4 – 64,4	71,2±9,9; 68,3 – 74,1	<0,01*
Возраст манифестации АКМП, полных лет M±SD; 95% ДИ	62,5±10,9; 60,4 – 64,5	59,5±9,7; 57,1 – 62,0	66,2±11,4; 62,9 – 69,6	0,001*
Возраст постановки диагноза АКМП, полных лет M±SD; 95% ДИ	65,5±11,0; 63,4 – 67,6	61,3±9,9; 58,7 – 63,8	71,0±10,0; 68,1 – 74,0	<0,01*

Продолжение таблицы 2а

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p_{AL-ATTR}
Временная разница между манифестацией АКМП и постановкой диагноза, полных лет Me [IQR]	2,0 [1,0 – 4,0]	1,0 [0,7 – 2,0]	3,0 [1,8 – 6,0]	<0,01*

*тут и далее – статистически значимые изменения при $p < 0,05$;

АКМП – амилоидная кардиомиопатия

Таблица 26. Гендерно-возрастные характеристики пациентов с различными подтипами ATTR-АКМП в зависимости от подтипа

	ATTRw n=24	ATTRv n=23	p
Пол (жен./муж.), абс. (%)	4 (16,7) / 37 (78,7)	6 (26,1) / 17 (73,9)	0,49
Возраст, полных лет M $\pm$ SD; 95% ДИ	77,0 $\pm$ 8,3; 73,5 – 80,5	65,1 $\pm$ 7,7; 61,8 – 68,4	<0,01*
Возраст манифестации АКМП, полных лет M $\pm$ SD; 95% ДИ	72,1 $\pm$ 10,1; 67,9 – 76,4	60,0 $\pm$ 9,3; 56,0 – 64,1	<0,01*
Возраст постановки диагноза АКМП, полных лет M $\pm$ SD; 95% ДИ	76,9 $\pm$ 8,4; 73,3 – 80,4	64,9 $\pm$ 7,8; 61,6 – 68,3	<0,01*
Временная разница между манифестацией АКМП и постановкой диагноза, полных лет Me [IQR]	3,5 [1,5 – 5,5]	3,0 [1,8 – 7,0]	<0,01*

АКМП – амилоидная кардиомиопатия

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. Характеристика дебюта заболевания и преобладающего клинического течения при различных типах АКМП представлена в Таблице 3а, 3б.

Таблица 3а. Характеристика дебюта заболевания и преобладающих клинических явлений при различных типах АКМП

Проявления	AL n=61	ATTR n=47	p
	Дебют заболевания		
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	43 (70,5)	19 (40,4)	0,002*
Нарушения ритма и проводимости сердца, абс. (%)	8 (13,1)	14 (29,8)	0,033*
Неврологические проявления, абс. (%)	5 (8,2)	13 (27,7)	0,007*
Поражение почек, абс. (%)	5 (8,2)	1 (2,1)	0,05
Проявления	Преобладание в клинике		
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	50 (82,0)	30 (63,8)	0,033*
Нарушения ритма и проводимости сердца, абс. (%)	5 (8,2)	3 (6,4)	0,08

Продолжение таблицы 3а

Проявления	AL n=61	ATTR n=47	p
	Преобладание в клинике		
Неврологические проявления, абс. (%)	4 (6,6)	14 (29,8)	0,001*
Поражение почек, абс. (%)	2 (3,3)	0 (0,0)	0,06

Таблица 3б. Характеристика дебюта заболевания и преобладающих клинических явлений при различных подтипах ATTR-АКМП

Проявления	ATTRw n=24	ATTRv n=23	p
	Дебют заболевания		
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	8 (33,3)	11 (47,8)	0,07
Нарушения ритма и проводимости сердца, абс. (%)	11 (45,8)	3 (13,0)	0,014*
Неврологические проявления, абс. (%)	5 (20,8)	9 (39,2)	0,06
Поражение почек, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Проявления	ATTRw n=24	ATTRv n=23	p
	Преобладание в клинике		
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	20 (83,3)	10 (43,5)	0,004*
Нарушения ритма и проводимости сердца, абс. (%)	2 (8,3)	1 (4,3)	0,05

Продолжение таблицы 36

Проявления	ATTRw n=24	ATTRv n=23	p
	Преобладание в клинике		
Неврологические проявления, абс. (%)	2 (8,3)	12 (52,2)	0,001*
Поражение почек, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1

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 (Таблица 4а, 4б). Практически у всех пациентов с АКМП была диагностирована СН (95,4%), у большинства пациентов на момент включения в исследование имелись признаки острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) по большому и/или малому кругу кровообращения (79,6% и 56,5%, соответственно). Статистически значимых различий при разных типах АКМП в отношении кардиальных проявлений получено не было. При субанализе подгрупп с ATTR-АКМП статистически значимых различий не выявлено, однако у пациентов с ATTRw отмечалась тенденция к более частому выявлению признаков ОДСН ($p=0,07$ и $0,11$).

Таблица 4а. Частота встречаемости кардиальных симптомов при различных типах АКМП

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p _{AL-ATTR}
Одышка, абс. (%)	106 (98,1)	60 (98,4)	46 (97,9)	0,98
Общая слабость, абс. (%)	98 (90,7)	55 (90,2)	43 (91,5)	0,92
Перебои в работе сердца, абс. (%)	54 (50,0)	30 (49,2)	24 (51,1)	0,58

Продолжение таблицы 4а

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p_{AL-ATTR}
Давящая боль в области сердца, абс. (%)	29 (26,9)	19 (31,1)	10 (21,3)	0,15
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	86 (79,6)	50 (82,0)	36 (76,6)	0,71
Асцит, абс. (%)	13 (12,0)	9 (14,8)	4 (8,5)	0,55
Анасарка, абс. (%)	1 (0,9)	1 (2,1)	0	0,67
Рентгенологические признаки венозного застоя в малом круге кровообращения, абс. (%)	61 (56,5)	37 (78,7)	24 (51,1)	0,44
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	103 (95,4)	58 (95,1)	45 (95,7)	0,96
Синкопальные состояния, абс. (%)	18 (16,7)	11 (18,0)	7 (14,9)	0,81
Предсинкопальные состояния, абс. (%)	8 (7,4)	6 (9,8)	2 (4,6)	0,51

Таблица 4б. Частота встречаемости кардиальных симптомов при различных подтипах ATTR-АКМП

	ATTRw n=24	ATTRv n=23	p
Одышка, абс. (%)	24 (100,0)	22 (95,6)	0,30
Слабость, абс. (%)	21 (87,5)	22 (95,6)	0,32
Перебои в работе сердца, абс. (%)	14 (58,3)	13 (56,5)	0,31
Давящая боль в области сердца, абс. (%)	6 (25,0)	4 (17,4)	0,52

Продолжение таблицы 46

	ATTRw n=24	ATTRv n=23	p
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	21 (87,5)	15 (65,2)	0,07
Асцит, абс. (%)	2 (8,3)	2 (8,7)	0,97
Анасарка, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Рентгенологические признаки венозного застоя в малом круге кровообращения, абс. (%)	15 (62,5)	9 (39,1)	0,11
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	23 (95,8)	22 (95,6)	0,98
Синкопальные состояния, абс. (%)	3 (12,5)	4 (17,4)	0,64
Предсинкопальные состояния, абс. (%)	1 (4,2)	1 (4,3)	0,98

Важное значение в диагностике АКМП имеют экстракардиальные проявления.

Одним из органов-мишеней является нервная система, как периферическая, так и вегетативная. Признаки поражения ПНС встречались у 62 пациентов (57,4%). Основными клиническими проявлениями вовлечения ПНС в амилоидный процесс являлись полинейропатия нижних (40, 37,0%) и/или верхних (26, 24,1%) конечностей, СКК (19, 17,6%), стеноз позвоночного канала (1, 0,9%). Амилоидное поражение ПНС было более характерно для пациентов с ATTR-АКМП ($p=0,004$). Оценивалось поражение вегетативной нервной системы, основным проявлением которого была стойкая гипотония (69, 63,9%). Уровень систолического АД был значимо ниже при AL-АКМП и составил 96,0 [89,0 – 103,0] мм рт. ст. в сравнении с 105,0 [100,0 – 112,0] мм рт. ст. на фоне ATTR-АКМП, $p<0,001$.

Еще одним органом-мишенью при амилоидозе являются почки, поражение данного органа выявлялось у большинства пациентов (81, 75,0%). Поражение почек выражалось в виде протеинурии (54, 50,0%) либо диагностировалась хроническая болезнь почек различной степени тяжести (51, 47,2%): 2 стадии – 17,6%, 3а стадии – 43,1%, 3б стадии – 27,5%, 4 стадии – 11,8%. При количественной оценке протеинурии концентрация белка в моче составила 0,18 [0,03 – 1,06] г/л. При наличии AL-АКМП наблюдалась статистически значимо выраженная протеинурия 0,89 [0,15 – 2,23] г/л в сравнении с 0,05 [0,03 – 0,15] г/л при ATTR-АКМП, $p < 0,001$. Концентрация креатинина составила 92,5 [71,2 - 115,5] мкмоль/л, расчетная СКФ, оцененная по формуле СКД-EPI, составила 69,5 [49,5 – 88,0] мл/мин/1,73м². Различия при разных типах АКМП статистически незначимы, $p = 0,32$ и $0,22$, соответственно.

При различных типах АКМП статистически значимых различий в частоте поражения почек достигнуто не было ($p = 0,058$), однако протеинурия чаще была характерна для AL-АКМП ($p < 0,001$).

При объективном осмотре оценивалось поражение мягких тканей. Так, увеличение слюнных желёз наблюдалось у 5 пациентов (4,6%), у 16 пациентов (14,8%) при осмотре кожных покровов выявлялись геморрагические сливные высыпания, у 17 пациентов (15,7%) отмечалось увеличение языка в размере с наличием отпечатков зубов на боковых поверхностях (макроглоссия). У 7 пациентов (6,5%) был диагностирован бессимптомный отрыв головки двуглавой мышцы плеча. 25% пациентов отмечали изменения голоса в виде осиплости. Также у 28 пациентов (25,9%) было диагностировано выраженное снижение массы тела в анамнезе за относительно короткий период времени. При анализе отмечено, что поражение мягких тканей чаще ассоциировано с AL-АКМП ($p < 0,001$), за исключением признака отрыва головки двуглавой мышцы плеча, который был более характерен для пациентов с ATTR-АКМП ($p = 0,008$).

У 7 пациентов (6,5%) наблюдался рецидивирующий гидроторакс, не связанный с ОДСН, было вынесено предположение о вероятном амилоидном

поражении плевры и лёгких. 6 пациентов (85,7%) имели AL-тип АКМП и 1 пациент (14,3%) - ATTR-АКМП, однако статистически значимых различий не выявлено, $p=0,25$.

У 30 пациентов (27,8%) имелись признаки вовлечения в процесс органов ЖКТ. Чаще всего больные предъявляли жалобы на нарушения стула в виде склонности к диарее, запорам или чередованию этих состояний. Статистически значимых отклонений в частоте поражения ЖКТ при разных типах АКМП не выявлено, $p=0,773$.

Поражение органа зрения выявлено у 1 пациента (0,9%) в виде отложения амилоидных масс в стекловидном теле.

Подробные данные по экстракардиальным проявлениям при различных типах АКМП представлены в Таблице 5а, 5б.

Таблица 5а. 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)	
-двусторонний	13 (68,4)	2 (40,0)	11 (78,6)	0,002*
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*

Продолжение таблицы 5а

	Все типы N=108	AL n=61	ATTR n=47	p_{AL-ATTR}
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±SD; 95% ДИ	4,5±8,8; 2,9 – 6,2	5,5±9,3; 3,1 – 8,0	3,4±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*
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)	

ВНС – вегетативная нервная система, ПНС – периферическая нервная система

Таблица 5б. Частота встречаемости экстракардиальных симптомов при различных подтипах АТТН-АКМП

	АТТНw n=24	АТТНv n=23	p
Поражение ПНС, абс. (%)	13 (54,2)	22 (95,7)	<0,001*
-полинейропатия верхних конечностей, абс. (%)	3 (12,5)	12 (52,2)	0,004*
-полинейропатия нижних конечностей, абс. (%)	8 (33,3)	17 (70,8)	0,005*
Синдром карпального канала, абс. (%)	5 (20,8)	9 (39,1)	0,17
-односторонний	2 (40,0)	1 (11,1)	
-двусторонний	3 (60,0)	8 (88,9)	
Стеноз позвоночного канала, абс. (%)	1 (4,2)	0 (0,0)	0,32
Поражение ВНС, абс. (%)	9 (37,5)	15 (65,2)	0,057
Уровень систолического АД, мм рт. ст.	107,0	103,0	0,259
Me [IQR]	[100,5 – 116,5]	[100,0 – 109,0]	
Снижение массы тела, абс. (%)	4 (16,7)	4 (17,4)	0,95
Снижение массы тела, кг	3,2±7,5;	3,7±9,0;	0,828
M±SD; 95% ДИ	0,1 – 6,3	0,2 – 7,6	
Поражение почек, абс. (%)	16 (66,7)	14 (60,9)	0,679
-хроническая болезнь почек, абс. (%)	14 (58,3)	11 (47,8)	0,218
-протеинурия, абс. (%)	4 (16,7)	5 (21,7)	0,659

ВНС – вегетативная нервная система, ПНС – периферическая нервная система

Характерным признаком АКМП является стойкое повышение плазменной концентрации NT-проBNP, часто не коррелирующей со степенью тяжести ХСН, а также концентрации тропонина при отсутствии острого очагового поражения миокарда. Медиана концентрации NT-проBNP 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-проBNP, 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. При субанализе подгрупп ATTR-АКМП статистически значимых различий не выявлено, $p=0,322$ и $0,101$, соответственно. Данные представлены на Рисунке 7,8

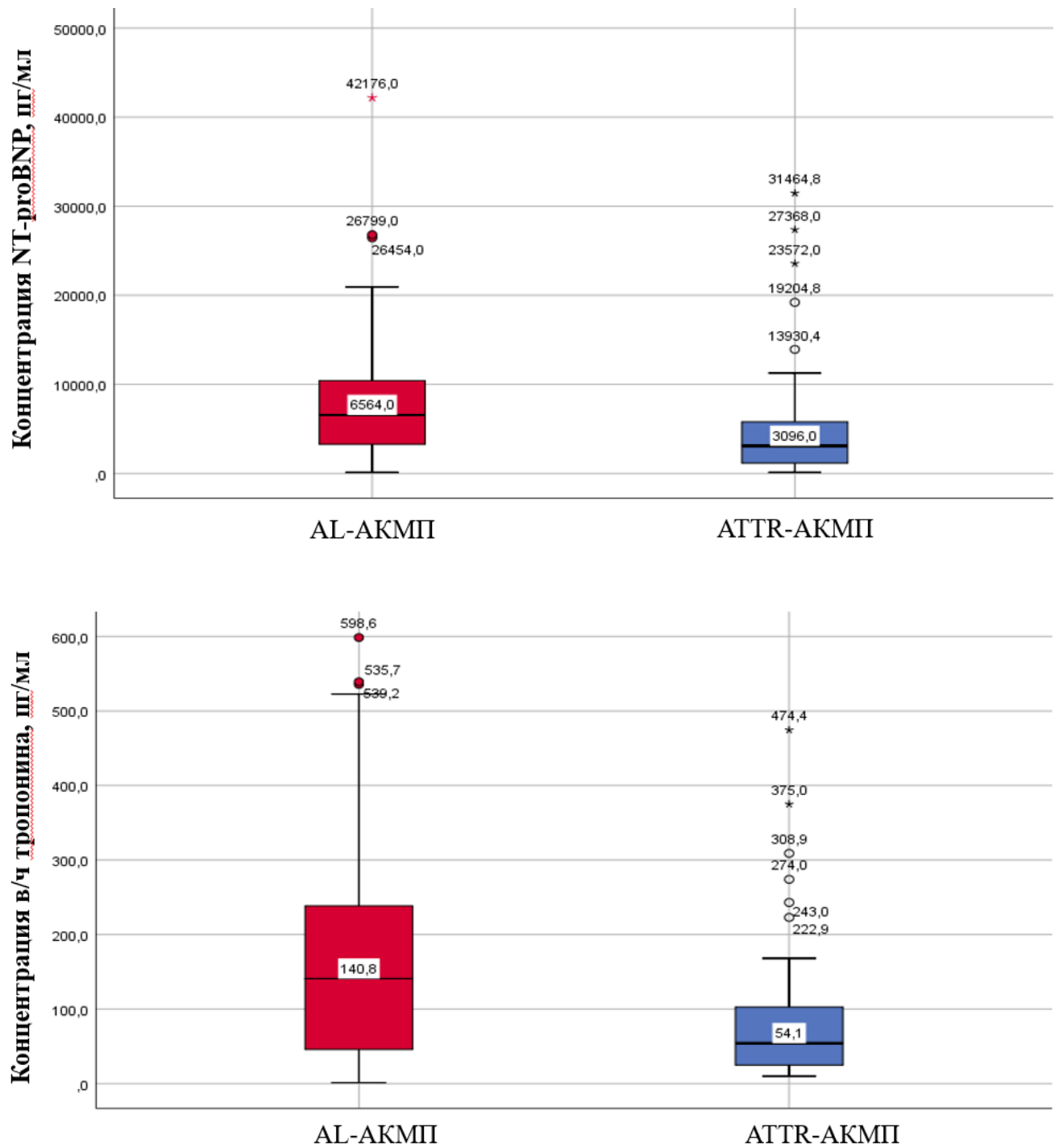


Рисунок 7а, 7б. Сравнение плазменной концентрации NT-proBNP (а) и тропонина (б) при различных типах АКМП

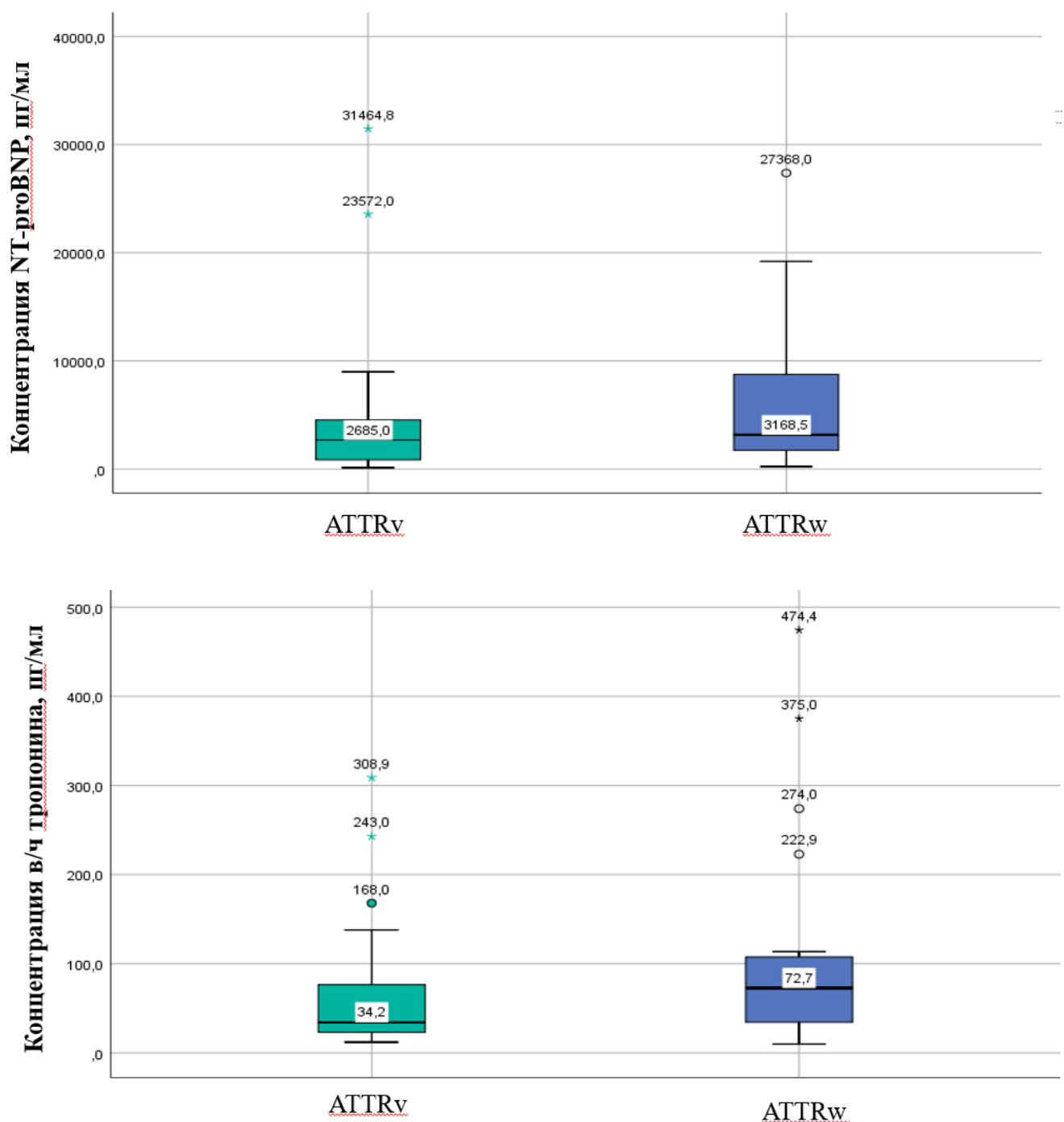


Рисунок 8а, 8б. Сравнение плазменной концентрации NT-proBNP (а) и тропонина (б) при различных подтипах ATTR-АКМП

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%). Низкий вольтаж чаще регистрировался

в стандартных отведениях от конечностей (46, 71,9%), в грудных в 28,1% случаев. «Псевдорубцовые» изменения чаще всего были локализованы в передне-перегородочной области (49, 76,6%). Только у 4 пациентов (3,7%) анамнестически имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда, 9 человек (8,3%) имели гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, однако лишь у 5 из них (55,5%) рубцовые изменения на ЭКГ соответствовали бассейну поражения коронарных артерий. При различных типах АКМП статистически значимых различий выявлено не было.

НРС были диагностированы в 72,2% случаев (78 пациентов). ФП диагностирована у 36,1% (39 пациентов), среди них 66,7% имели пароксизмальную форму ФП, 33,3% - постоянную. 34,6% (37 пациентов) имели наджелудочковые нарушения ритма, у 28,7% регистрировалась частая наджелудочковая эктопическая активность. Желудочковые нарушения ритма сердца выявлены у 19,4% (21 пациент), 16,7% имели частую желудочковую экстрасистолию. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора по причине жизнеугрожающих нарушений ритма сердца была выполнена 7 пациентам (9,0%), в 5 случаях имплантирован двухкамерный КВД, у 2 пациентов – CRT-D. Статистически значимых различий при сравнении типов АКМП получено не было.

69,4% (75 пациентов) имели НПС различной степени тяжести. У 36 пациентов (33,3%) с АКМП регистрировалась АВ-блокада: 1 степени (84,8%), 2 степени Мобитц I (5,5%), 2 степени Мобитц II (8,3%), 3 степени (8,3%). У 7 пациентов (6,5%) была зафиксирована СА-блокада: 2 степени тип I (28,6%), 2 степени тип II (28,6%), 3 степени (42,8%). Наиболее часто выявлялись внутрижелудочковые блокады (60,2%, 65 пациентов): левой (69,2%) и правой (30,8%) ножек пучка Гиса. 56,9% имели изолированное поражение передней ветви левой ножки пучка Гиса. АВ-блокада или СА-блокада высокой степени градации потребовали имплантации ЭКС у 12 пациентов (16,0%). Статистически значимые различия были получены у пациентов с AL-АКМП в отношении частоты развития блокады передней ветви ЛНПГ, $p=0,037$.

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, $p=0,068$.

Пациенты с АКМП имели признаки лёгочной гипертензии, медиана СДЛА составила 38,5 [31,0 – 46,0] мм рт. ст., между типами различия статистически незначимы, $p=0,363$. Однако по данным субанализа подгруппы с ATTR-АКМП пациенты с ATTRw имели более высокие значения СДЛА – 40,5 [37,0 – 51,0] против 35,0 [31,0 – 45,5] при ATTRv, $p=0,047$.

Одним из важных диагностических критериев АКМП является утолщение стенок сердца. Так, в нашем исследовании 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, $p=0,153$. Практически у всех пациентов утолщение стенок носило симметричный характер, лишь у 3 пациентов (2,7%) была выявлена асимметричная форма гипертрофии.

Признаки ДД 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, $p=0,143$.

Гемодинамически незначимые клапанные регургитации имели место у 87,0% больных (митральная и/или трикуспидальная недостаточность 1-2 степени). Умеренно-тяжелая недостаточность митрального клапана выявлена у 12,1% пациентов с АКМП. Умеренно-тяжелая (3 степень) недостаточность

трикуспидального клапана выявлена у 17,6% пациентов, тяжелая (4 степень) трикуспидальная регургитация у 3,7%. Умеренно-тяжелая недостаточность трикуспидального клапана статистически значимо чаще встречалась у пациентов с АТТН-АКМП, $p=0,046$. При субанализе подгруппы АТТН-АКМП у пациентов с АТТНwt в сравнении с АТТНv чаще имела место умеренно-тяжелая недостаточность митрального клапана, $p=0,012$.

АС был выявлен у 8 пациентов (7,4%), 6 из них имели АТТН-АКМП, 2 пациента с АЛ-АКМП. Отмечалась тенденция к более частому развитию АС у пациентов с АТТН-АКМП, однако статистически значимых различий не достигнуто, $p=0,062$. При субанализе подгруппы с АТТН-АКМП также отмечалась тенденция к более частому развитию АС при АТТНw, тем не менее статистически значимых различий также не достигнуто, $p=0,09$. Оперативное лечение в объеме транскатетерной имплантации аортального клапана было выполнено у 4 пациентов.

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, $p=0,143$.

МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием было выполнено в 59,2% случаев. Среди 64 пациентов, у которых была выполнена МРТ сердца, в 89,0% случаях имелись признаки, характерные для АКМП. Но в 10,9% специфичных признаков выявлено не было, что в дальнейшем потребовало проведения инвазивных методов диагностики. Среди пациентов без МР-признаков АКМП, однако с достоверно установленным диагнозом АКМП, чаще встречались пациенты с АТТН-АКМП, $p=0,020$.

Проведение биопсии пораженного органа с последующим гистологическим исследованием потребовалось в 36,1% случаев (39 пациентов), основным

показанием были клиническо-инструментальные признаки сочетания двух типов АКМП. Чаще биопсии подвергались пациенты с AL-АКМП, $p=0,016$.

Наиболее часто выполнялась ЭМБ (25,6%) как «золотой стандарт» диагностики АКМП. При невозможности проведения ЭМБ осуществлялся забор биоптатов слизистой оболочки с подслизистым слоем 12-перстной кишки (20,5%) и прямой кишки (20,5%), подкожно-жировой клетчатки (20,5%), почки (10,3%), десны (2,6%). У 87,1% по данным гистологического исследования были выявлены отложения амилоидных масс, у 12,9% пациентов получен ложноотрицательный результат. Несмотря на отсутствие амилоидных отложений в биоптате всем 5 пациентам в дальнейшем удалось установить диагноз АКМП, среди них у 1 пациента проводилась биопсия десны, у 4 – подкожно-жировой клетчатки; 4 пациента имели AL-тип АКМП, 1 – ATTR-АКМП.

С целью типирования АКМП всем пациентам проводилось иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи с электрофорезом белков, у 60 пациентов (55,6%) была выявлена моноклональная секреция СЛЦ иммуноглобулинов. Среди них 58 пациентов с AL-АКМП (96,7%), 2 пациента с ATTR-АКМП (3,3%). У 3 пациентов с AL-АКМП концентрация СЛЦ была в референтных значениях, диагноз был установлен при иммуногистохимическом исследовании биоптатов. У 2 пациентов с ATTR-АКМП диагностирована сопутствующая моноклональная секреция неясного значения.

Всем пациентам проводилось радиоизотопное исследование в 2 этапа. На первом этапе оценивался параметр H/Cl , среднее значение которого составило $1,47 \pm 0,32$; 95% ДИ: 1,41 – 1,53. H/Cl был значимо выше при ATTR-АКМП в сравнении с AL-АКМП - $1,68 \pm 0,29$; 95% ДИ: 1,60 – 1,77 против $1,29 \pm 0,22$; 95% ДИ: 1,24 – 1,35, $p < 0,001$. Вторым этапом проводилась ОЭКТ/КТ с полуколичественной оценкой распределения РФП в миокарде относительно костей скелета по шкале Perugini. Распределение по степеням накопления РФП представлено в Таблице 6а, 6б.

Таблица 6а. Сцинтиграфические параметры при различных типах АКМП

Сцинтиграфические параметры		AL n=61	ATTR n=47	p
H/Cl		1,29±0,22	1,68±0,29	<0,001*
M±SD, 95% ДИ		1,24 – 1,35	1,60 – 1,77	
Grade, абс. (%)	0	43 (70,5)	2 (4,2)	<0,001*
	1	13 (21,3)	3 (6,4)	0,023*
	2	3 (4,9)	10 (21,3)	0,013*
	3	2 (3,3)	32 (68,1)	<0,001*

Таблица 6б. Сцинтиграфические параметры при различных подтипах ATTR-АКМП

Сцинтиграфические параметры		ATTRwt n=24	ATTRv n=23	p
H/Cl		1,69±0,25	1,68±0,33	0,86
M±SD; 95% ДИ		1,59 – 1,80	1,53 – 1,82	
Grade, абс. (%)	0	0 (0,0)	2 (8,7)	0,36
	1	2 (8,3)	1 (4,3)	
	2	4 (16,7)	6 (26,1)	
	3	18 (75,0)	14 (60,9)	

Оценивалось ретроспективно число госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами до постановки диагноза АКМП. Медиана числа госпитализаций составила 2,0 [1,0 – 3,0]. Статистически значимых различий в частоте госпитализаций при различных типах АКМП не выявлено.

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, $p=0,84$. При субанализе подгрупп с АТТН-АКМП повторные госпитализации случились у пациентов с АТТНv в 30,4% случаев, у пациентов с АТТНw – в 37,5%, различия статистически незначимы, $p=0,76$.

Одним из известных осложнений АКМП являются тромботические осложнения. За 12-месячный период наблюдения тромботические события были зарегистрированы у 16 пациентов (14,8%), среди них 4 случая (25,0%) тромбоэмболии лёгочной артерии (3 случая на фоне АЛ-АКМП и 1 случай у пациента с АТТН-АКМП), 11 случаев (68,8%) развития эпизода острого нарушения мозгового кровообращения (54,5% на фоне АЛ-АКМП, 45,5% на фоне АТТН-АКМП), 1 случай (6,4%) тромбоза сосудов нижних конечностей у пациента с АЛ-АКМП. ФП была зарегистрирована лишь у 7 пациентов, 4 из которых имели постоянную форму.

Летальный исход за 12 месяцев наблюдения наступил у 34 пациентов (31,5%). Большинство пациентов имели АЛ-тип АКМП (20 пациентов, 59,8%), среди пациентов с АТТН-АКМП летальный исход наступил у 14 пациентов (41,2%). Структура смертности по причинам представлена на Рисунке 9. Медиана срока наступления летального исхода составила 0,5 [0,2 – 1,5] лет от начала заболевания вне зависимости от типа АКМП. При АЛ-АКМП летальный исход наступал статистически значимо раньше, чем при АТТН-АКМП – медианы составили 4,0 [1,0 – 6,0] и 18,0 [6,0 – 42,0] месяцев, соответственно, $p=0,003$ (Рисунок 10). По данным субанализа пациентов с разными подтипами АТТН-АКМП статистически значимых различий получено не было. Медиана срока наступления летального исхода составила 12,5 [6,0 – 18,0] месяцев от начала заболевания при АТТНwt, при АТТНv – 15,0 [7,5 – 32,0], $p=0,81$ (Рисунок 11).

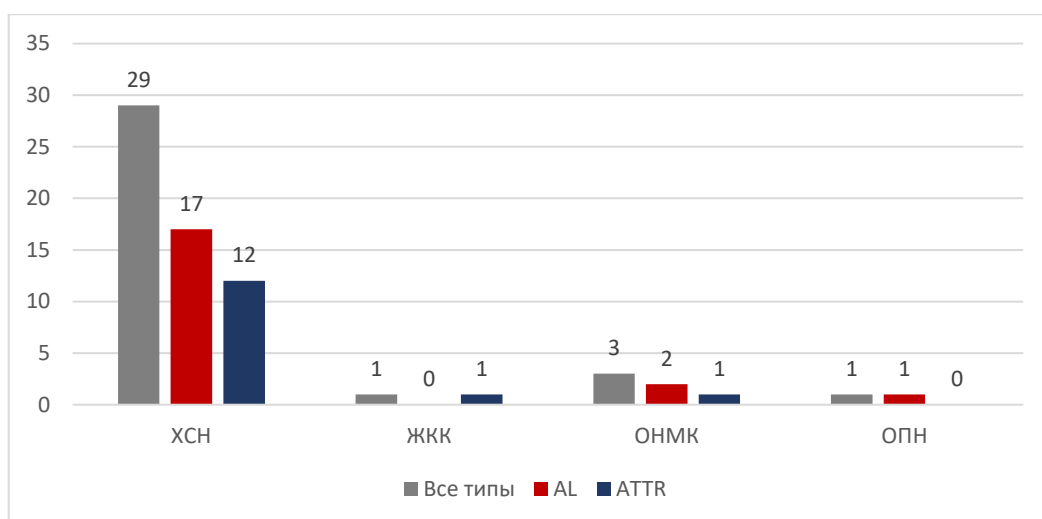


Рисунок 9. Структура смертности среди пациентов с АКМП

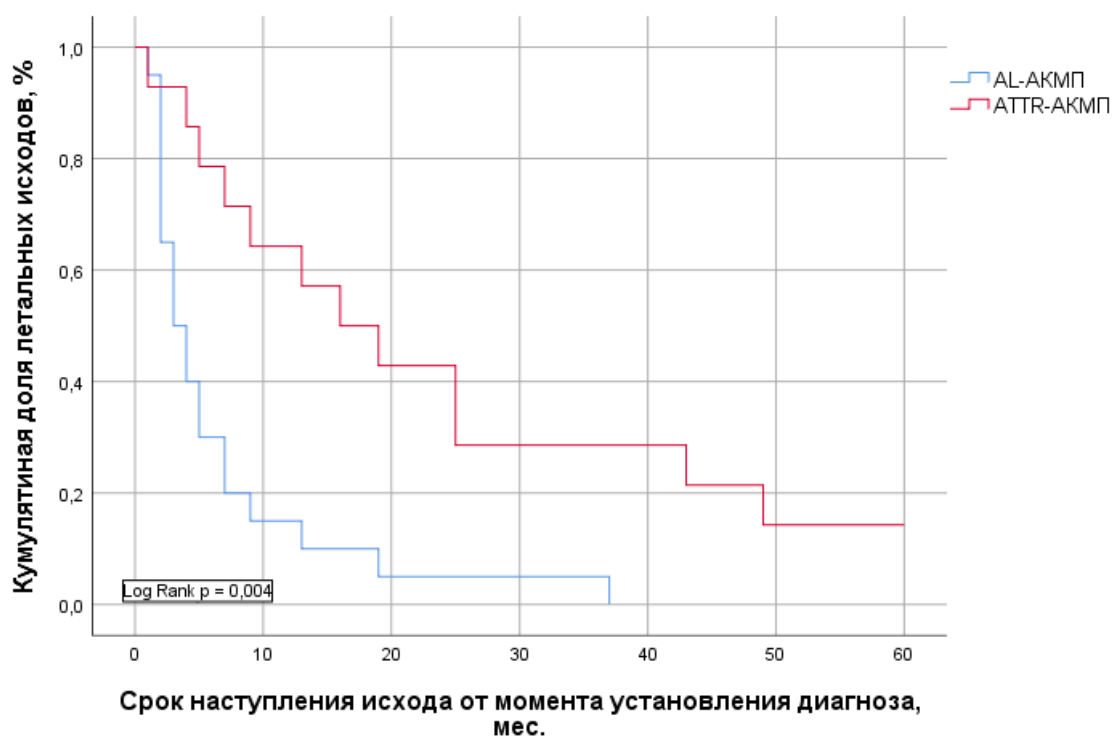


Рисунок 10. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов при различных типах АКМП в зависимости от срока постановки диагноза

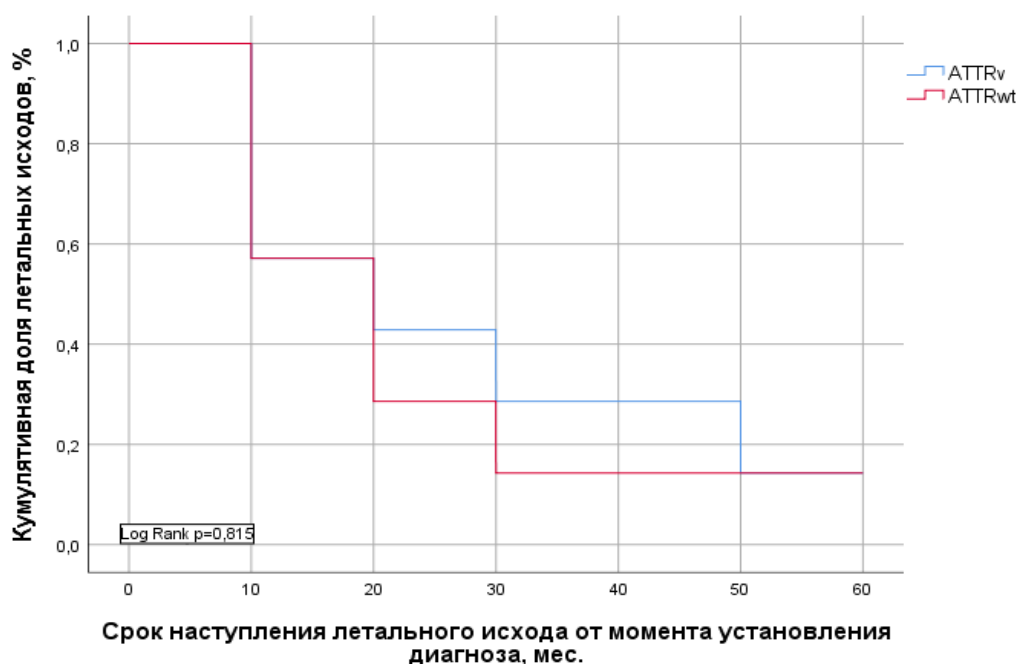


Рисунок 11. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов при различных подтипах ATTR-АКМП в зависимости от срока постановки диагноза

3.2 Типы сердечной недостаточности при АКМП и особенности течения ХСН

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-АКМП, 15 пациентов с ATTR-АКМП.

Оценка степени тяжести АКМП осуществлялась на основании специализированных шкал. Для ATTR-АКМП использовалась шкала NAC [99]. На основании этой шкалы I стадии соответствовали 42,6% пациентов, II стадии – 34,0%, III стадии – 10,6%, IV стадии – 12,8%. В отношении определения степени тяжести AL-АКМП применялась шкала Mayo в модификации 2004 года [101]. Согласно этой системе 1 стадии соответствовали 8,1% пациентов, 2 стадии – 14,8%, 3 стадии – 77,1%.

На момент включения в исследование 39 пациентов (36,1%) имели признаки тяжелой ОДСН, требовавшей проведения парентеральной диуретической терапии. 55 (50,9%) пациентов имели признаки ОДСН, разрешение которой наступало при титрации дозы перорального петлевого диуретика. 8 пациентов (7,4%) имели в анамнезе хотя бы 1 эпизод ОДСН, однако на момент включения в исследование находились в состоянии компенсации. У 6 пациентов (5,6%) как на момент включения в исследование, так и анамнестически данных за ОДСН не было, у всех превалировала клиника поражения ПНС.

Выраженность одышки согласно модифицированной шкале Борга составила 6,0 [4,0 – 7,0] баллов. Пациенты с AL-АКМП имели более тяжелую одышку в сравнении с ATTR-АКМП – 6,0 [4,0 – 7,0] баллов против 5,0 [4,0 – 6,5] баллов, $p=0,049$.

Клинически производилась оценка согласно ШОКС. Медиана баллов составила 7,0 [5,0 – 8,0]. Статически значимых различий между типами АКМП не выявлено, $p=0,158$.

Оценивалась проходимая дистанция согласно Т6МХ. При любом типе АКМП дистанция составила 202,5 [167,0 – 312,5] метров. Статистически значимых различий при сравнении типов АКМП не выявлено, $p=0,94$.

При оценке ФК ХСН выявлено следующее распределение: I ФК – 8 пациентов (7,4%), II ФК – 30 пациентов (27,8%), III ФК - 63 пациента (58,3%), IV ФК – 7 пациентов (6,5%). Статистически значимых различий при различных типах АКМП не выявлено, $p=0,723$.

Всем пациентам оценивалось качество жизни согласно опроснику MLHFQ, где 0 баллов соответствует лучшему качеству жизни, 105 баллов – худшему. Средний балл при любом типе АКМП составил $71,2 \pm 15,7$; 95% ДИ: 68,2 – 74,2. Статистически значимых различий при сравнении типов АКМП получено не было, $p=0,125$.

3.3 Терапия ХСН при АКМП

Терапию АКМП можно разделить на патогенетическую и поддерживающую. Влиянием на прогноз обладает лишь патогенетическая терапия. В нашем исследовании все пациенты с AL-АКМП были направлены в специализированные гематологические учреждения, где 41 пациент (67,2%) получил химиотерапевтическое лечение. Пациентам с ATTR-АКМП была рекомендована терапия стабилизатором транстиретина, препарат получили 30 пациентов (63,8%). Всем пациентам с AA-АКМП проводится иммуносупрессивная терапия.

Основной поддерживающей терапией является терапия ХСН, антикоагулянтная терапия, а также антиаритмическая.

Препаратом выбора антиаритмической терапии у пациентов с АКМП является амиодарон. На этапе включения в исследование терапию амиодароном получали 12 пациентов (11,1%). За 12-месячный период ввиду развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма и/или ввиду развития ФП доля пациентов, получавших терапию амиодароном, увеличилась до 19,4% (21 пациент).

При включении в исследование доля пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, составила 38,9%. За 12-месячный период доля пациентов увеличилась до 49,1%, инициация антикоагулянтной терапии осуществлялась при развитии ФП либо по причине развития тромботических осложнений у пациентов с синусовым ритмом.

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%. Отмена препаратов или уменьшение дозы производилось как по причине стойкой гипотонии, так и малого ударного объема.

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%. 16 пациентам был инициирован прием препаратов группы ингибиторов If-каналов с целью контроля частоты сердечных сокращений (14,8%). Отмена терапии БАБ была обусловлена стойкой гипотонией, малым ударным объемом, а также брадикардией.

АМКР исходно получали 66,7% пациентов, за период наблюдения доля пациентов с терапией АМКР увеличилась до 78,7%. У части пациентов регистрировалась обратимая гиперкалиемия, после регресса которой прием препаратов возобновлялся под строгим контролем электролитов крови.

Для изучения эффективности и безопасности назначения иНГКТ-2 на фоне ХСН при АКМП сформировано 2 группы. «Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, типам АКМП, коморбидным фоновым заболеваниям». Полная клинико-демографическая характеристика групп представлена в Таблице 7.

Таблица 7. 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)	-

Продолжение таблицы 7

Показатели		Группа 1 n=25	Группа 2 n=25	p
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. (%)	Амбулаторны й	6 (24,0)	2 (8,0)	0,123
	Стационарны й	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 (%)	С2	4 (27,0)	2 (13,0)	0,53
	С3а	5 (33,0)	8 (54,0)	
	С3б	6 (40,0)	3 (20,0)	
	С4	0 (0,0)	2 (13,0)	

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БКК – большой круг кровообращения; МКК – малый круг кровообращения; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек

Данные опубликованы в [191].

«Терапия иНГКТ-2 хорошо переносилась и являлась безопасной. Нежелательных явлений, побочных явлений, в частности инфекций мочевыводящих путей, не зарегистрировано. Случаев досрочного прекращения терапии из-за непереносимости препарата не выявлено. Значимого влияния на уровень систолического АД на фоне терапии иНГКТ-2 не отмечено ($p=0,497$)».

«Первые результаты наблюдались у пациентов уже на этапе стационарного лечения: длительность госпитализации в 1-й группе на фоне инициации терапии

иНГКТ-2 оказалась статистически значимо меньше: 8,0 [5,0–10,0] и 10 [5,0–10,0] койко-дней соответственно ($p=0,025$)».

«В последующем за период наблюдения отмечалась тенденция к уменьшению потребности в диуретической терапии или снижению дозы петлевого диуретика, однако статистически значимых различий не достигнуто. На этапе включения в исследование в обеих группах 72% пациентов (18 человек) принимали терапию петлевым диуретиком. Медиана дозы фуросемида в обеих группах составила 40,0 [0,0–40,0] мг. Через 6 мес доля пациентов, принимающих петлевые диуретики, снизилась до 58,3% (14 человек) в 1-й группе, во 2-й группе осталась прежней – 72% (16 человек; $p=0,655$). Медиана доз фуросемида в 1-й группе снизилась до 20,0 [0,0–60,0] мг, $p=0,599$, во 2-й группе – до 30,0 [0,0–80,0] мг, $p=0,629$ ».

«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» (Таблица 8, Рисунок 12).

Таблица 8. Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с ХСН на фоне АКМП в группе 1 и 2 в зависимости от срока после начала наблюдения с 1-месячными временными интервалами

Срок наблюдения, мес.	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.		Бессобытийная выживаемость, %	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
1	25	24	100%	96%
2	23	21	92%	84%
3	22	21	88%	84%
4	22	19	88%	76%
5	21	18	84%	72%
6	19	18	76%	72%

Данные опубликованы в [191].

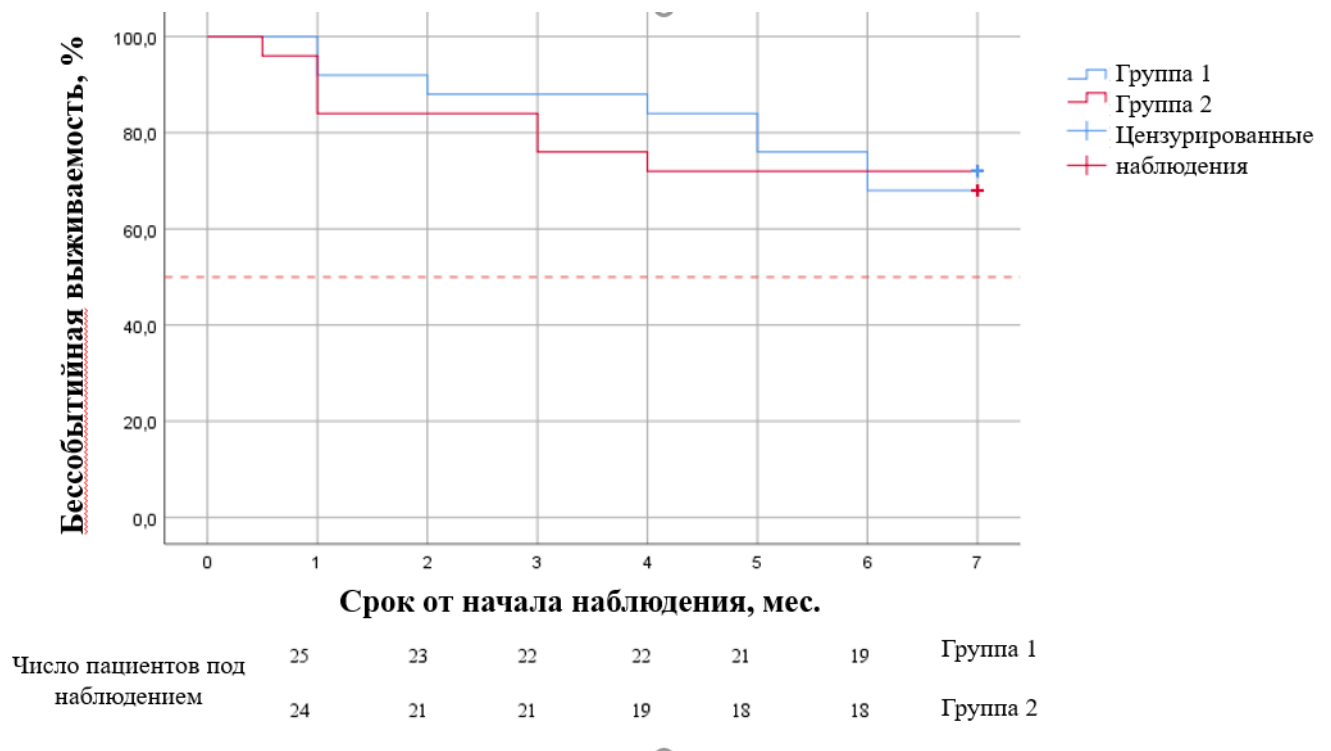
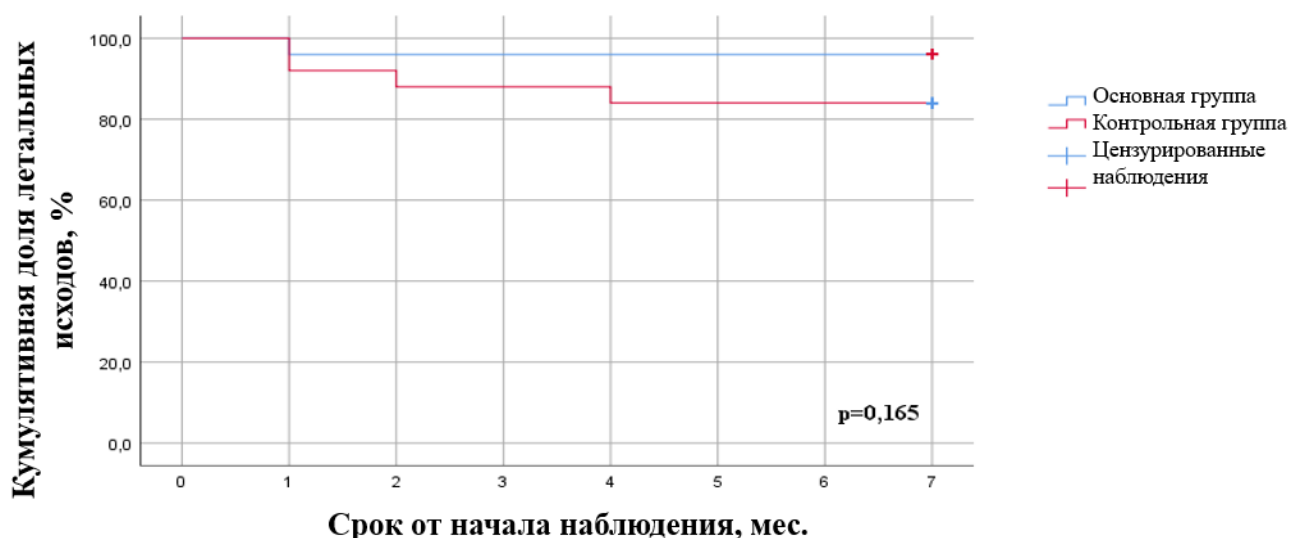


Рисунок 12. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая бессобытийную выживаемость в группе 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения [191].

«Общая летальность в 1-й группе через 6 месяцев составила 4% (1 случай). Во 2-й группе летальность составила 16% (4 случая). Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов в группе 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения, представлена на Рисунке 13. 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 13. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая кумулятивную долю летальных исходов в группе 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения [191]

«За период наблюдения у пациентов в 1-й группе отмечалось достоверное повышение функциональных возможностей. 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 ($p=0,05$)». Полная характеристика представлена в Таблице 9.

Таблица 9. Динамика показателей функционального статуса за 6 месяцев наблюдения

Показатели	Группа 1 n=25		p	Группа 2 n=25		p	p между группами и исходно	p между группами через 6 месяцев
	Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев			
Дистанция Т6МХ, метров Me [IQR]	202,0 [170,0 – 289,0]	300,5 [252,0 – 368,5]	<0,001*	256,0 [162,0 – 359,0]	198,5 [142,0 – 366,0]	<0,001*	0,491	0,09
Качество жизни согласно MLHFQ, баллов Me [IQR]	65,0 [58,0 – 76,0]	53,5 [44,0 – 63,5]	<0,001*	74,0 [58,0 – 82,0]	76,5 [55,0 – 86,0]	0,001*	0,823	0,002*
Выраженность одышки по шкале Борга, баллов Me [IQR]	5,0 [4,0 – 7,0]	3,5 [3,0 – 5,0]	<0,001*	6,0 [4,0 – 7,0]	7,0 [4,0 – 8,0]	0,002*	0,61	0,001*
ШОКС, баллов Me [IQR]	6,0 [4,0 – 8,0]	4,0 [3,0 – 5,0]	<0,001*	6,0 [5,0 – 8,0]	6,0 [5,0 – 8,0]	0,05	0,702	0,001*

Данные опубликованы в [191]

«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 ($p<0,001$). Другими изменениями на фоне приема иНГКТ-2 стали увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, уменьшение концентрации белка в моче. Как следствие прямого механизма действия иНГКТ-2, в 1-й группе значительно снизилась концентрация глюкозы в крови ($p<0,001$)». Динамика лабораторных показателей представлена в Таблице 10.

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей в 1 и 2-й группе за 6 месяцев наблюдения

Показатели	Основная группа n=25		p	Группа контроля n=25		p	p между группа ми исходн о	p между группа ми через 6 месяце в
	Исходно	Через 6 месяце в		Исходно	Через 6 месяцев			
Концентрац ия NT- proBNP, пг/мл Me [IQR]	3969,0 [1832,0 – 7464,0]	2100,7 [1191,5 – 4388,5]	0,001 *	5142 [1959,0 – 8998,0]	6298,0 [2734,0 – 10254,0]	<0,001 *	0,621	0,015*
Концентрац ия тропонина, нг/мл Me [IQR]	48,6 [24,0 – 107,0]	44,9 [19,4 – 102,7]	0,004 *	85,8 [34,2 – 168,0]	92,2 [45,3 – 196,5]	<0,001 *	0,299	0,05
Концентрац ия креатинина, мкмоль/л Me [IQR]	102,8 [76,5 – 120,2]	98,9 [72,5 – 115,5]	0,219	82,8 [67,6 – 118,0]	86,5 [70,9 – 131,3]	0,004*	0,222	0,93
СКФ, мл/мин 1,73м ² M±SD; 95% ДИ	67,8 ± 24,3; 57,8 – 77,9	70,2 ± 23,0; 60,5 – 79,9	0,475	67,9 ± 26,3; 57,1 – 78,7	63,5 ± 23,6; 53,0 – 74,0	<0,001 *	0,99	0,33
Концентрац ия общего билирубина, мкмоль/л Me [IQR]	20,5 [15,8 – 25,9]	19,2 [13,3 – 21,1]	0,015 *	15,7 [12,6 – 20,4]	17,9 [13,4 – 28,8]	0,004*	0,065	0,488
Концентрац ия глюкозы, ммоль/л Me [IQR]	5,0 [4,7 – 5,2]	4,5 [4,3 – 4,8]	<0,001*	4,8 [4,5 – 5,2]	4,9 [4,6 – 5,2]	0,012*	0,377	0,001*
Концентрац ия гемоглобина , г/л M±SD; 95% ДИ	131,7 ± 10,6; 127,3 – 136,0	137,2 ± 11,7; 132,3 – 142,2	<0,001*	129,1 ± 14,8; 123,0 – 135,3	125,9 ± 15,5; 119,0 – 132,8	0,217	0,497	0,008*
Гематокрит, % M±SD; 95% ДИ	39,3 ± 3,7; 37,7 – 40,8	41,3 ± 3,4; 39,9 – 42,7	0,015 *	38,0 ± 3,5; 36,6 – 39,5	37,2 ± 3,9; 35,5 – 38,9	0,324	0,23	<0,001 *

Продолжение таблицы 10

Показатели	Основная группа n=25		p	Группа контроля n=25		p	p между группа ми исходн о	p между группа ми через 6 месяцев
				Исходно	Через 6 месяцев			
Концентрац ия эритроцитов , 10*12/л Me [IQR]	4,5 [4,1 – 4,6]	4,6 [4,3 – 4,9]	0,008 *	4,4 [4,1 – 4,7]	4,4 [3,8 – 4,5]	0,054	0,516	0,036*
Концентрац ия лейкоцитов, 10*9/л Me [IQR]	6,8 [5,6 – 8,8]	6,1 [5,4 – 7,8]	0,015 *	6,8 [5,2 – 9,6]	6,1 [5,3 – 7,2]	0,172	0,977	0,725
Концентрац ия тромбоцитов , 10*9/л Me [IQR]	253,0 [200,0 – 299,0]	259,0 [200,0 – 289,5]	0,753	207,0 [164,0 – 266,0]	187,0 [159,0 – 252,0]	0,445	0,043*	0,04*
Белок в моче, г/л Me [IQR]	0,1 [0,03 – 0,5]	0,1 [0,02 – 0,2]	0,002 *	0,3 [0,03 – 1,4]	0,1 [0,05 – 1,7]	0,044*	0,254	0,023*
Удельный вес мочи Me [IQR]	1016 [1011 - 1019]	1019 [1016 - 1021]	0,004 *	1020 [1013 - 1022]	1017 [1013 - 1020]	0,623	0,366	0,102

Данные опубликованы в [191]

«По данным ЭхоКГ во 2-й группе отмечалось снижение ФВ ЛЖ – медиана уменьшилась с 55,0 [47,0 – 60,0] до 52,0 [43,0 – 58,0] % (p=0,001). В 1-й группе также отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ, однако значимых изменений не достигнуто (p=0,238). Вне зависимости от приема иНГКТ-2 наблюдалось уменьшение КДР ЛЖ (p=0,046 для 1-й группы и <0,001 – для 2-й), а также прогрессирующее утолщение стенок сердца (p=0,011 и p<0,001 для ТМЖП, p=0,004 и p<0,001 для ТЗСЛЖ, соответственно)».

«При оценке СДЛА в обеих группах отмечались статистически значимые изменения: в 1-й группе – снижение СДЛА (p<0,001), во 2-й группе – увеличение (p=0,008)». Динамика ЭхоКГ-параметров представлена в Таблице 11.

Таблица 11. Динамика ЭхоКГ параметров в группе 1 и 2 за 6 месяцев наблюдения

Показатели	Основная группа n=25		р	Группа контроля n=25		р	р между группа ми исходн о	р межд у груп пами через 6 меся цев
	Исходно	Через 6 месяцев		Исходно	Через 6 месяцев			
ФВ ЛЖ, % Me [IQR]	60,0 [54,0 – 60,0]	59,0 [55,0 – 60,0]	0,238	55,0 [47,0 – 60,0]	52,0 [43,0 – 58,0]	0,001*	0,089	0,007*
КДР ЛЖ, см M±SD; 95% ДИ	4,5 ± 0,5; 4,2 – 4,5	4,4 ± 0,6; 4,1– 4,6	0,010*	4,3 ± 0,6; 4,1 – 4,6	4,2 ± 0,6; 3,9 – 4,5	<0,001*	0,481	0,433
ТМЖП, мм Me [IQR]	17,0 [15,0 – 18,0]	17,0 [14,0 – 18,0]	0,011*	16,0 [13,0 - 17,0]	16,0 [14,0 - 17,0]	<0,001*	0,118	0,323
ТЗСЛЖ, мм Me [IQR]	16,0 [13,5 – 17,0]	15,5 [13,0 – 17,0]	0,004*	15,0 [13,0 – 16,0]	15,5 [13,0 – 16,0]	<0,001*	0,088	0,196
СДЛА, мм рт ст Me [IQR]	37,0 [32,0 – 46,0]	30,0 [25,5 – 39,5]	<0,001*	37,0 [35,0 – 46,0]	40,0 [35,0 – 53,0]	0,008*	0,778	0,001*
Степен ь МР, абс. (%)	1	4 (16,7)	-	4 (16,0)	3 (13,6)	-	0,629	0,269
	2	18 (75,0)		17 (68,0)	13 (59,1)			
	3	2 (8,3)		4 (16,0)	6 (27,3)			
	4	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)			
Степен ь ТР, абс. (%)	1	8 (32,0)	-	10 (41,7)	6 (27,3)	-	0,230	0,476
	2	10 (40,0)		12 (50,0)	11 (60,0)			
	3	7 (28,0)		2 (8,3)	4 (18,2)			
	4	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (4,5)			
Тип ДД, абс. (%)	1	5 (20,0)	-	3 (12,0)	1 (4,5)	-	0,588	0,244
	2	9 (36,0)		7 (28,0)	6 (27,3)			
	3	11 (44,0)		15 (60,0)	15 (68,2)			

ДД – диастолическая дисфункция; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; МР – митральная регургитация; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТР – трикуспидальная регургитация; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Данные опубликованы в [191]

3.4. Специфичность и чувствительность сцинтиграфических параметров

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 12.

Таблица 12. 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*

Обе группы были сопоставимы по возрасту, $p=0,498$. При оценке гендерных различий статистически значимо чаще АКМП выявлялась среди мужчин, $p=0,020$. В группе с АКМП у пациентов была больше частота выявления ХСН, $p=0,012$, а также НРС и НПС, $p=0,023$ и $0,001$, соответственно. АГ и ишемическая болезнь сердца, напротив, статистически значимо чаще выявлялись в группе без АКМП, $p<0,001$.

В группу с достоверным отсутствием АКМП вошли пациенты как с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатий, так и с отсутствием признаков утолщения стенок сердца. Структура заболеваний по нозологиям представлена на Рисунке 14.

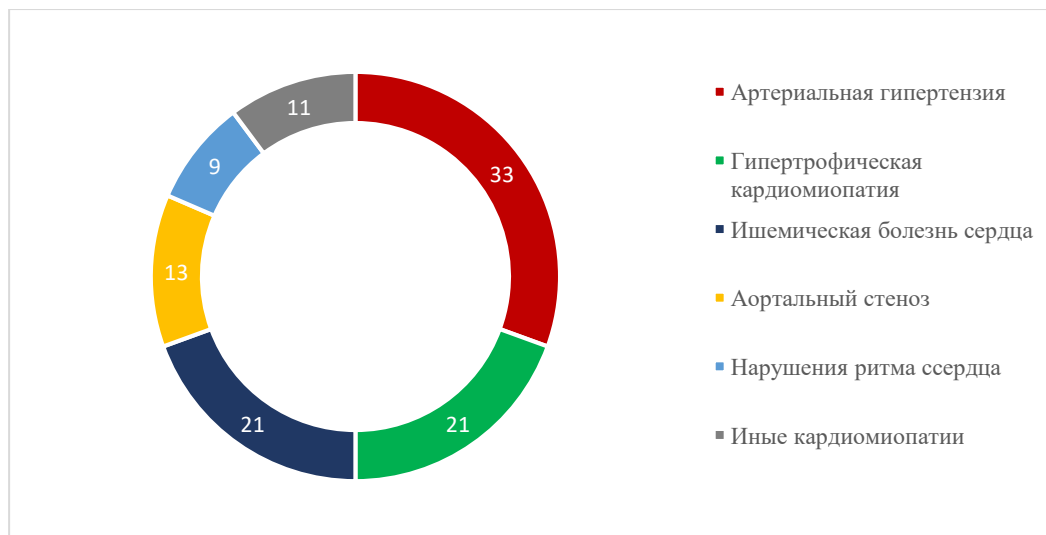


Рисунок 14. Структура заболеваний в группе с достоверным отсутствием АКМП

При клиническом исследовании оценивались признаки системности заболевания. Статистически значимо чаще в группе с АКМП наблюдались признаки поражения иных систем органов. Данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Данные клинического исследования обеих групп

	Группа с АКМП n=108	Группа без АКМП n=108	p
Поражение нервной системы, абс. (%)	62 (57,4)	25 (23,1)	<0,001*
Поражение почек, абс. (%)	81 (75,0)	33 (30,6)	<0,001*
Поражение мягких тканей, абс. (%)	34 (31,5)	0 (0,0)	<0,001*
Снижение массы тела в анамнезе, абс. (%)	28 (26,7)	1 (0,9)	<0,001*

При оценке кардиоспецифических маркёров в группе с АКМП наблюдались более высокие значения NT-proBNP – 4272,5 [1917,4 – 8801,712] пг/мл против 1147,0 [452,2 – 2742,1] пг/мл, $p < 0,001$. Данные представлены на Рисунке 15.

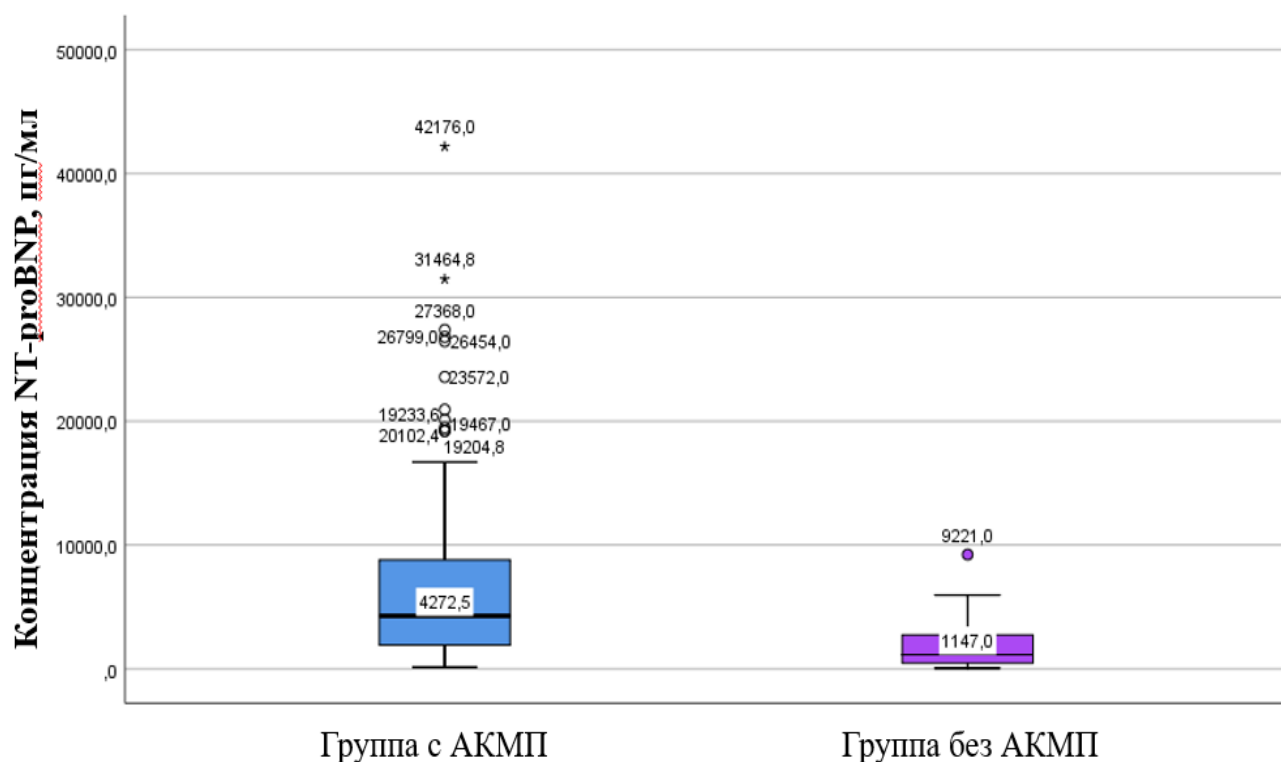


Рисунок 15. Сравнение плазменной концентрации NT-proBNP у пациентов с наличием АКМП и с достоверным отсутствием АКМП. Помимо радиоизотопного исследования всем пациентам регистрировалась 12-канальная ЭКГ, выполнялась ЭхоКГ с методикой спекл-трекинг, а также МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием.

В рамках ЭКГ диагностики оценивалось наличие рубцовых изменений на ЭКГ, а также вольтаж комплексов QRS, что является косвенными признаками АКМП. Как сниженный вольтаж, так и «псевдорубцовый» паттерн статистически значимо чаще наблюдались у пациентов с АКМП в сравнении с группой без АКМП – 58,6% против 1,9%, $p < 0,001$ и 58,6% против 20,4%, $p < 0,001$, соответственно.

По данным ЭхоКГ-исследования подавляющее большинство пациентов с АКМП (96,3%) имели гипертрофический фенотип, признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ среди пациентов выявлено не было. В группе без АКМП признаки гипертрофии наблюдались у 81 пациентов (75,0%), 12,0% из них имели признаки обструкции выносящего тракта ЛЖ. Толщина МЖП была статистически значимо более выражена в группе АКМП – 16,0 [13,5 – 17,5] мм против 13,0 [12,0

– 15,0] мм, $p < 0,001$. ФВ ЛЖ в группе без АКМП была статистически значимо выше, медиана составила 60,0 [50,0 – 60,0] % против 55,0 [48,0 – 60,0] % в группе с АКМП, $p = 0,006$.

По данным спекл-трекинг ЭхоКГ типичный базально-апикальный паттерн изменения GLS был выявлен в 91,7% случаев пациентов с АКМП. В группе без АКМП типичный паттерн наблюдался у 7 пациентов (6,5%), все пациенты имели или имплантированный ЭКС, или НПС по типу блокады ЛНПГ. В зависимости от наличия АКМП выявлены статистически значимые различия в частоте выявления типичного апикально-базального паттерна изменения GLS, $p < 0,001$.

МР-исследование было выполнено 88 (81,5%) пациентам с АКМП и 90 (83,3%) пациентам без АКМП. Остальные пациенты имели абсолютные противопоказания, чаще по причине наличия ЭКС. Среди пациентов без АКМП по данным МРТ сердца с контрастным усилением лишь у 2 пациентов обнаружено накопление гадолиния, характер распределения которого мог соответствовать АКМП, однако по комплексу лабораторно-инструментальных убедительных данных за АКМП в дальнейшем не выявлено. В группе АКМП МР-исследование выявило признаки заболевания в 92,0% случаев, $p < 0,001$.

4 пациента (3,7%) из группы пациентов без АКМП имели показания к проведению ЭМБ, по данным гистологического исследования депозитов амилоида в биоптатах обнаружено не было. В группе АКМП биопсия выполнена у 39 пациентов (36,1%), 34 из которых имели положительный результат на амилоид.

При планарном сцинтиграфическом исследовании H/Cl 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. Данные планарного исследования и ОЭКТ/КТ представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Сцинтиграфические параметры у пациентов с наличием АКМП и с достоверным отсутствием АКМП

		Группа с АКМП n=108	Группа без АКМП n=108	p
H/Cl		1,46±0,32;	1,18±0,13;	<0,001*
M±SD; 95% ДИ		1,40 – 1,52	1,15 – 1,20	
Grade, абс. (%)	0	44 (40,7)	107 (99,1)	<0,001*
	1	17 (15,7)	1 (0,9)	
	2	13 (12,0)	0 (0,0)	
	3	34 (31,6)	0 (0,0)	

При сопоставлении различных количественных и порядковых переменных с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи радиоизотопных параметров (H/Cl, степень накопления РФП по шкале Perugini) с концентрацией NT-proBNP ($\rho=0,311$, $p<0,001$ и $\rho=0,281$, $p<0,001$), ТМЖП ($\rho=0,214$, $p=0,002$ и $\rho=0,309$, $p<0,001$), а также типом АКМП ($\rho=0,632$, $p<0,001$ и $\rho=0,792$, $p<0,001$). Установлена умеренной тесноты по шкале Чеддока корреляционная связь H/Cl с концентрацией NT-proBNP, слабая с ТМЖП и заметная с типом АКМП; корреляционная связь степени накопления РФП слабой тесноты с NT-proBNP, умеренной с ТМЖП и сильная связь установлена с типом АКМП.

Была произведена оценка зависимости выявления АТТР-АКМП от значений H/Cl, в результате чего получена ROC-кривая (Рисунок 16).

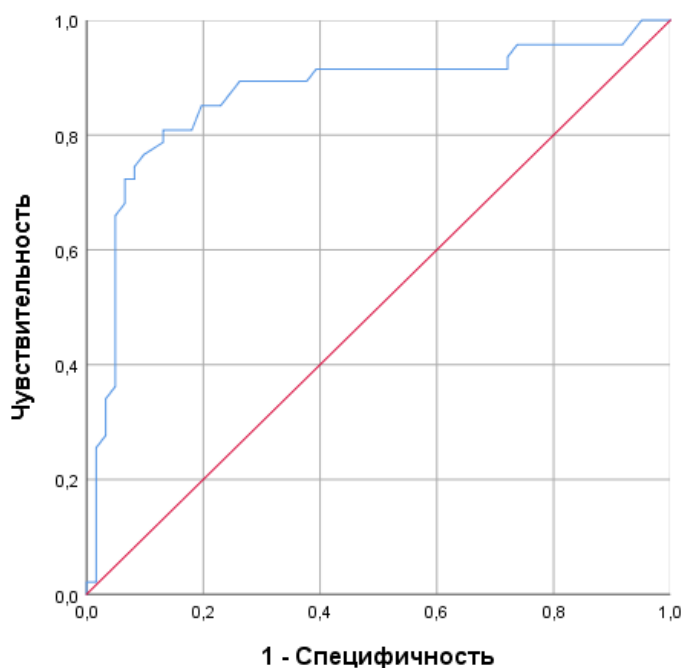


Рисунок 16. ROC-кривая, иллюстрирующая зависимость вероятности АТТР-АКМП от значений Н/С. Площадь под ROC-кривой (рисунок 16) составила $0,87 \pm 0,04$; 95% ДИ: 0,79 – 0,95. Полученная модель была статистически значимой, $p < 0,001$.

Пороговое значение Н/С в точке cut-off равно 1,30. При значениях Н/С больших или равных порогового значения прогнозировался высокий риск выявления АТТР-АКМП. Чувствительность и специфичность метода составили 89,4% и 63,9%, соответственно.

Также была произведена оценка зависимости выявления АТТР-АКМП от полуколичественной оценки степени накопления РФП, в результате чего получена ROC-кривая (Рисунок 17).

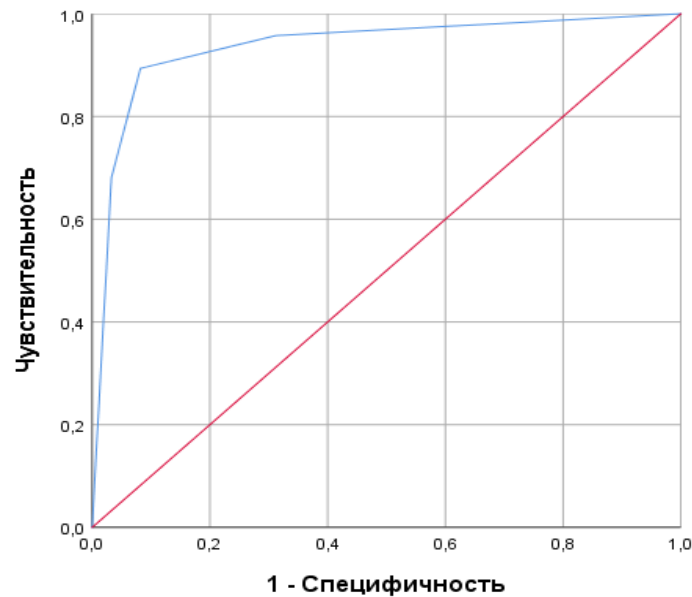


Рисунок 17. ROC-кривая, иллюстрирующая зависимость вероятности ATTR-АКМП от полуколичественной оценки степени накопления РФП

Площадь под ROC-кривой (рисунок 17) 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-АКМП. Чувствительность и специфичность метода составили 89,4% и 92,0%, соответственно.

Построена регрессионная модель зависимости наличия АКМП. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $P = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$, $z = -6,8 + 5,2 * X_{\text{НС}} + 4,8 * X_{\text{СМТ}} + 4,9 * X_{\text{GLS}} + 6,3 * X_{\text{МРТ}}$ (1), где P-вероятность наличия АКМП (%), $X_{\text{НС}}$ – наличие поражения нервной системы (0 – отсутствие; 1 – наличие); $X_{\text{СМТ}}$ – наличие снижения массы тела (0 – отсутствие; 1 – наличие); X_{GLS} – наличие типичного паттерна АКМП по данным спекл-трекинг ЭхоКГ (0 – нетипичный, 1 – типичный); $X_{\text{МРТ}}$ – наличие МР-признаков амилоидоза (0 – отсутствие; 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,01$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 91,3% дисперсии вероятности наличия АК. Чувствительность модели составила 92,9%, специфичность - 98,8%. Диагностическая эффективность модели 95,9%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторы имеют прямую связь с вероятностью наличия АКМП (Рисунок 18).

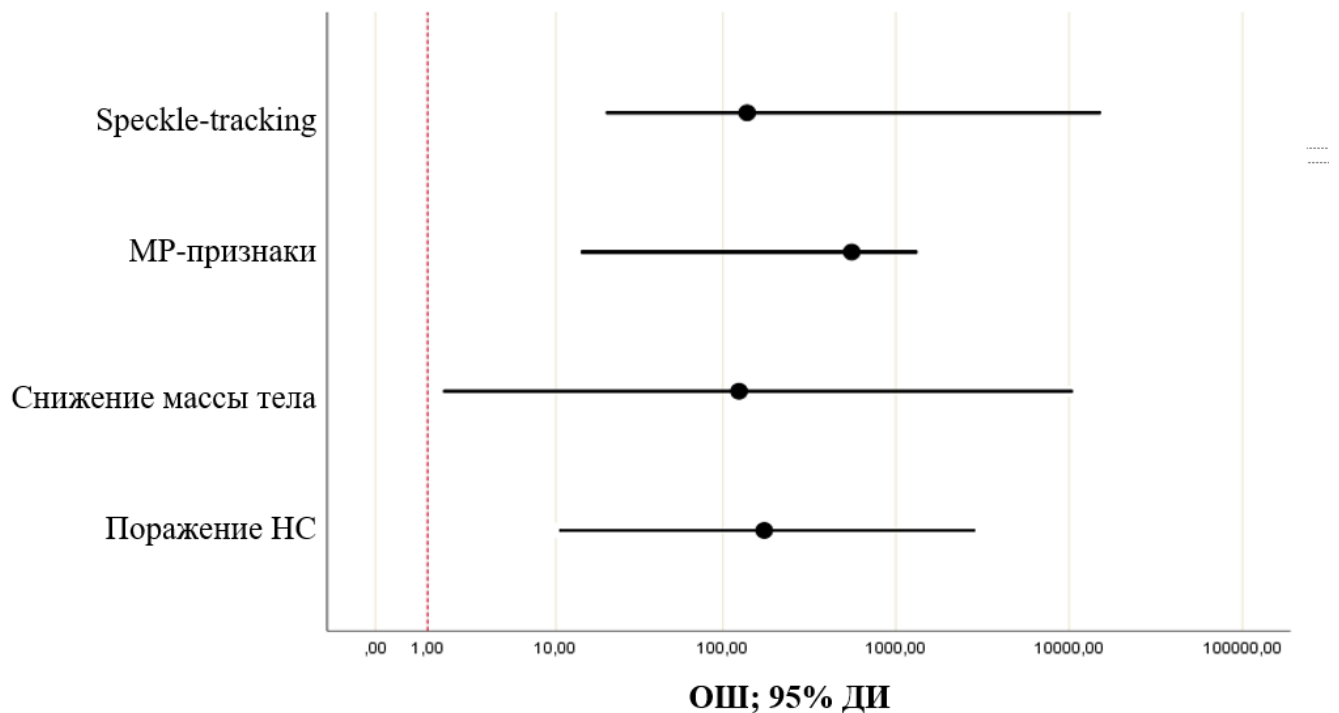


Рисунок 18. Прогностическая регрессионная модель зависимости наличия АКМП

Построена регрессионная модель зависимости наличия АТТН-АКМП. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $P = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$, $z = -2.2 + 2.3 * X_{\text{Возраст}} - 122.9 * X_{\text{СЛЦ}} + 63.2 * X_{\text{НС}} + 26.1 * X_{\text{Grade}}$ (1), где P - вероятность наличия амилоидной кардиомиопатии (%); $X_{\text{Возраст}}$ - возраст пациента; $X_{\text{НС}}$ - наличие поражения нервной системы (0 - отсутствие; 1 - наличие); X_{Grade} - степень накопления РФП по данным ОЭКТ/КТ (0-3); $X_{\text{СЛЦ}}$ - наличие СЛЦ при иммунохимическом исследовании (0 - отсутствие, 1 - наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,01$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 100,0% дисперсии вероятности наличия АТТР-АКМП.

Чувствительность модели составила 97,9%, специфичность - 98,9%. Диагностическая эффективность модели 96,3%. Исходя из значений регрессионных коэффициентов предикторы степень накопления РФП, поражение НС, возраст имеют прямую связь с вероятностью наличия АКМП, предиктор наличие СЛЦ - обратную (Рисунок 19).

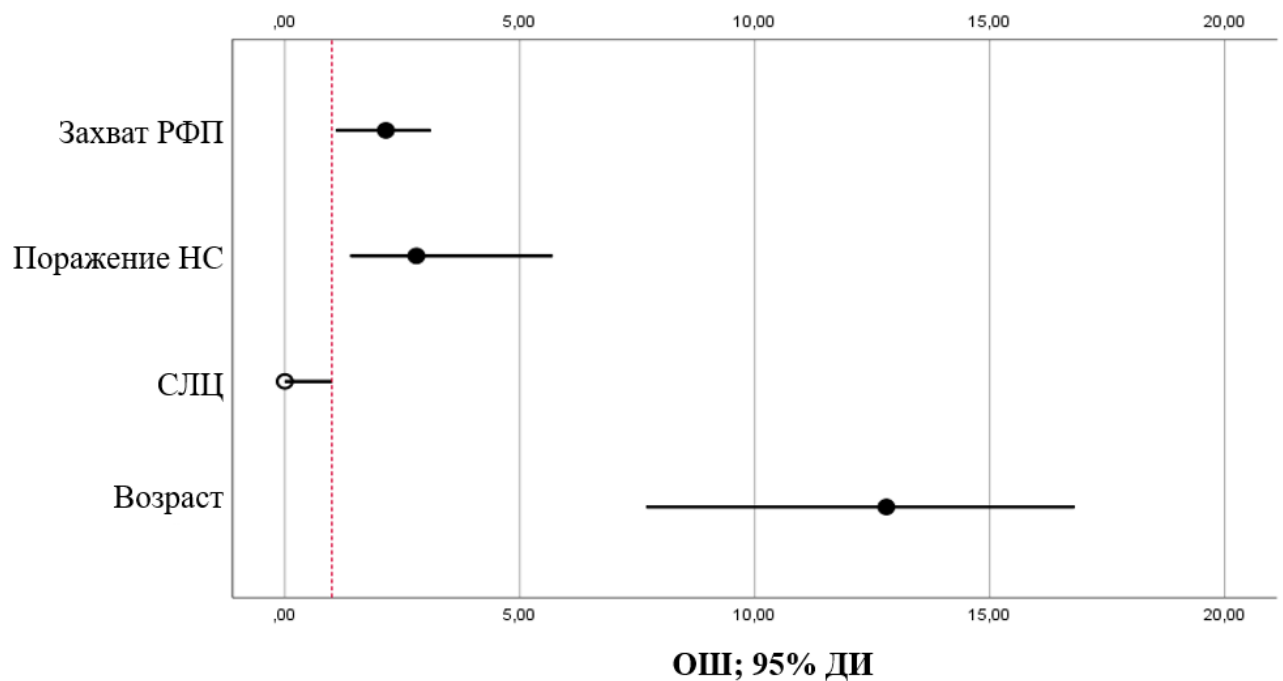


Рисунок 19. Прогностическая регрессионная модель зависимости наличия АТТР-АКМП

Значимое количество пациентов направляется в Экспертный центр по амилоидозу сердца «ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с направительным диагнозом АТТР-АКМП. Суждения об этом зачастую основываются только на результатах сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР при отсутствии типичных ЭхоКГ и МР-признаков АКМП. При детальном анализе предоставляемых сцинтиграмм обращает на себя внимание некорректность самого исследования в виде недостаточного времени экспозиции РФП и/или отсутствия

фазы ОЭКТ/КТ, что требует повторного проведения радиоизотопного исследования.

Нам хотелось бы продемонстрировать на нескольких клинических примерах ряд диагностических ошибок, с которыми мы столкнулись.

Пациент Р., 54 года.

Имеет длительный анамнез АГ. В течение нескольких лет на электронных часах детектировалась аритмия, однако по этому поводу не обследовался, субъективно не ощущал НРС.

В 2022 году перенес новую коронавирусную инфекцию, после чего отметил снижение толерантности к физической нагрузке, одышку при физических нагрузках. При обследовании на ЭКГ впервые выявлена персистирующая форма ФП. По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ снижена до 35%, ТМЖП 14,5 мм и ТЗСЛЖ 12 мм. NT-proBNP 354 пг/мл. Назначена терапия петлевым диуретиком, ритмурежающая терапия, терапия ХСН. Выполнена МРТ сердца: асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с наличием распространенного фиброза, без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ (ТМЖП до 19 мм). Некомпактный миокард ЛЖ.

В связи с сохранением низкой ФВ ЛЖ на фоне оптимальной терапии ХСН с целью профилактики внезапной сердечной смерти выполнена имплантация подкожного КВД.

Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -РУР выполнена в режиме планарной сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ через 1 час после введения РФП. Н/С1 - 1,41, в проекции сердца слабоинтенсивное диффузно-очаговое накопление РФП, соответствующее grade 2 (Рисунок 20). При иммунохимическом исследовании сыворотки крови и мочи данных за наличие моноклональной секреции не выявлено. С учетом положительного результата сцинтиграфии миокарда установлен диагноз ATTR-АКМП, направлен для решения вопроса о назначении патогенетической терапии.

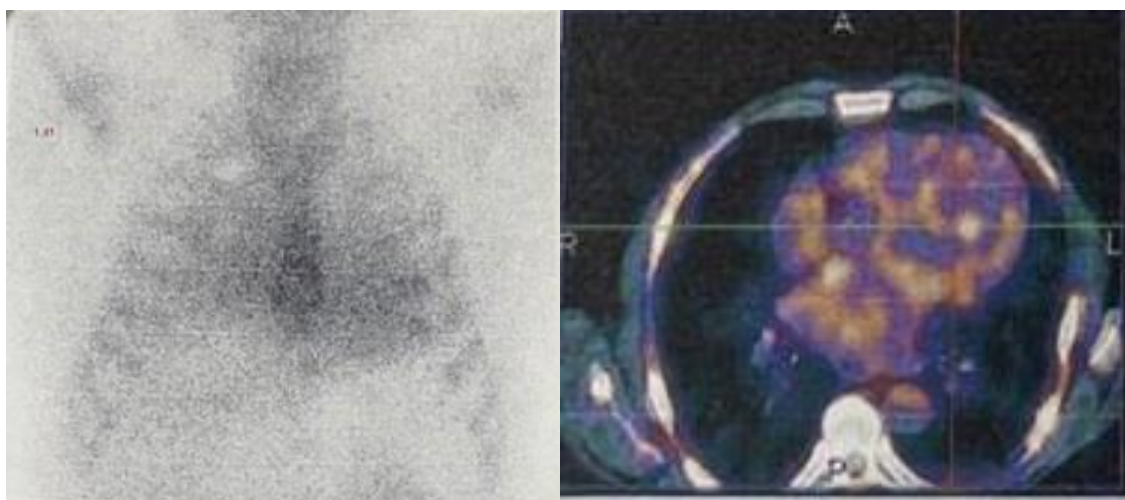


Рисунок 20а, б. Данные планарной сцинтиграфии (а) и ОЭКТ (б) пациента Р. на амбулаторном этапе

При обращении в «ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России пациент обследован повторно. Клинически признаков декомпенсации ХСН не было. Признаков системности заболевания не выявлено.

NT-proBNP 720 пг/мл, в/ч тропонин 16 пг/мл. На ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 62 уд/мин, без косвенных признаков АКМП. При проведении ЭхоКГ – дилатация левых камер сердца, ФВ ЛЖ 40-42%, МЖП утолщена до 14 мм в базальном сегменте, в среднем - толщина 11 мм, S-образная форма МЖП. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по псевдонормальному типу. При проведении спекл-трекинг ЭхоКГ паттерн изменения GLS не типичен для АКМП.

Проведение МРТ сердца было невозможным по причине МР-несовместимого КВД.

Повторно выполнено радиоизотопное исследование по протоколу, утвержденному на базе «ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Н/СІ через 3 часа – 1,15. При оценке сцинтиграмм в ОЭКТ/КТ-режиме визуализируется сигнал от пула крови ЛЖ и ПЖ, накопления РФП в стенках ЛЖ и ПЖ не визуализируется. Полуколичественная оценка по данным ОЭКТ – Grade 0. Накопления РФП в миокарде, характерного для ATTR-амилоидоза, не выявлено (Рисунок 21). Таким образом, диагноз ATTR-АКМП был исключен.

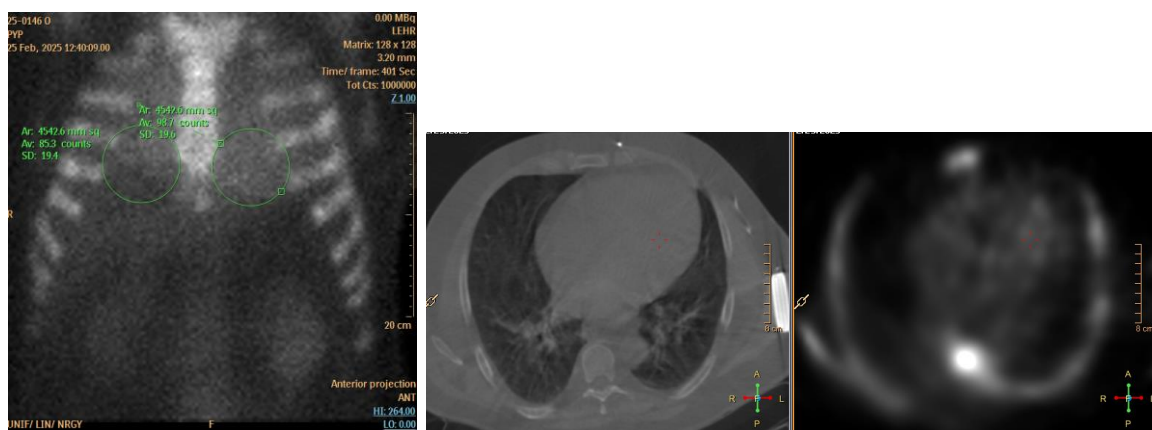


Рисунок 21а, б. Данные планарной сцинтиграфии (а) и ОЭКТ/КТ (б) пациента Р. ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Пациентка Ч., 78 лет.

Имеет длительный анамнез АГ. ФП впервые манифестировала более 20 лет назад на фоне патологии щитовидной железы. После достижения эутиреоза перебои в работе сердца субъективно не ощущались. Одышка при нагрузках беспокоит около двух лет, с 2025 года отмечает постепенное ухудшение состояния.

Обследована по месту жительства. На ЭКГ – тахисистолический пароксизм ФП. По данным ЭхоКГ – дилатация левого предсердия, ТМЖП до 18 мм, ФВ ЛЖ 59%. Заподозрена АКМП.

Проведена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -РУР в режиме планарной сцинтиграфии в передней и задней проекции через 3 часа после введения РФП. Н/С1 - 1,57 (Рисунок 22). Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи моноклональной секреции СЛЦ не выявило. С учетом значений Н/С1 >1,5 установлен диагноз АТТН-АКМП, направлена для решения вопроса о назначении патогенетической терапии.

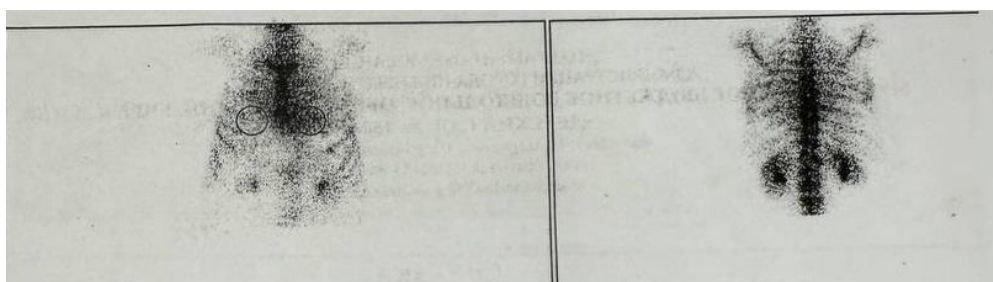


Рисунок 22. Данные планарной сцинтиграфии пациентки Ч. на амбулаторном этапе

При обращении в «ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России обследована повторно. Клинически признаков декомпенсации ХСН не было. Признаков системности заболевания не выявлено.

NT-proBNP 579 пг/мл, в/ч тропонин 5,8 пг/мл. На ЭКГ – ФП с ЧСЖ до 140 уд/мин. При проведении ЭхоКГ – дилатация левых камер сердца, ФВ ЛЖ 36%, МЖП не утолщена (10 мм). Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по типу замедленной релаксации. При проведении спекл-трекинг ЭхоКГ паттерн изменения GLS не типичен для АКМП.

По данным МРТ сердца - дилатация обоих предсердий. Снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ. Очагового поражения миокарда желудочков, признаков болезней накопления на полученных томограммах не выявлено.

Повторно выполнено радиоизотопное исследование по протоколу, утвержденному на базе «ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Н/СІ через 3 часа – 1,39. При оценке сцинтиграмм в ОЭКТ/КТ-режиме визуализируется сигнал от пула крови ЛЖ и ПЖ, накопления РФП в стенках ЛЖ и ПЖ не визуализируется. Полуколичественная оценка по данным ОЭКТ – Grade 0. Накопления РФП в миокарде, характерного для АТТР-амилоидоза, не выявлено (Рисунок 23). Диагноз АТТР-АКМП был исключен.

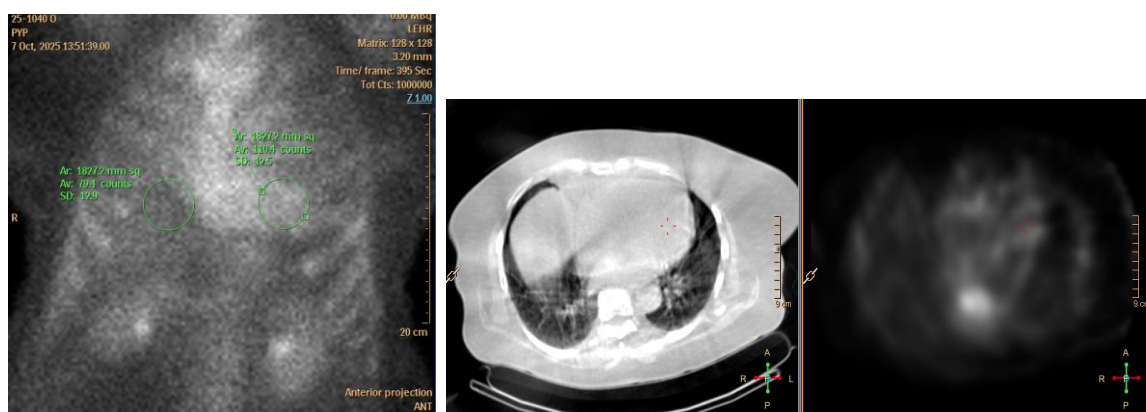


Рисунок 23а, б. Данные планарной сцинтиграфии (а) и ОЭКТ/КТ (б) пациентки Ч. ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

3.5 Динамика сцинтиграфических параметров на фоне терапии тафамидисом

Отдельный интерес представляют пациенты с АТТН-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.

За период наблюдения в 12 месяцев ни у кого из пациентов не было госпитализаций в стационар в связи с сердечно-сосудистыми причинами.

При оценке кардиоспецифических маркеров наблюдалось снижение концентрации NT-proBNP в динамике, $p=0,012$. Наблюдалась тенденция к снижению концентрации в/ч тропонина, $p=0,208$. Подробные данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Динамика кардиоспецифических маркёров на фоне патогенетической терапии АТТР-АКМП в течение 12 месяцев

	Исходно n=8	Через 12 месяцев n=8	р
Концентрация NT-proBNP, пг/мл Me [IQR]	4118,5 [2069,8 – 6804,8]	3168,5 [513,9 – 4326,5]	0,012*
Концентрация тропонина, пг/мл Me [IQR]	70,5 [26,5 – 121,4]	54,4 [30,5 – 76,5]	0,208

При проведении повторного ЭхоКГ исследования наблюдалось уменьшение размеров ЛЖ, $p=0,041$. При оценке ФВ ЛЖ и ТМЖП статистически значимых различий в динамике не выявлено, $p=0,715$ и $0,68$, соответственно. Данные ЭхоКГ исследования представлены в Таблице 16.

Таблица 16. Динамика ЭхоКГ параметров на фоне патогенетической терапии АТТР-АКМП в течение 12 месяцев

	Исходно n=8	Через 12 месяцев n=8	р
ФВ ЛЖ, % Me [IQR]	60,0 [44,0 – 60,0]	52,0 [40,0 – 60,0]	0,715
ТМЖП, мм Me [IQR]	17,0 [15,0 – 19,5]	18,0 [16,5 – 18,5]	0,68
КДР ЛЖ, см Me [IQR]	4,7 [4,4 – 5,2]	4,5 [4,3 – 4,9]	0,041*

За 12-месячный период в динамике наблюдалось улучшение качества жизни, $p=0,037$. Кроме того, на фоне патогенетической терапии АТТР-АКМП

наблюдалось увеличение проходимой дистанции согласно Т6МХ, $p=0,051$. Данные представлены в Таблице 17.

Таблица 17. Динамика клинико-функциональных показателей на фоне патогенетической терапии АТТР-АКМП в течение 12 месяцев

	Исходно n=8	Через 12 месяцев n=8	p
Качество жизни по опроснику MLHFQ, баллов Me [IQR]	71,0 [52,5 – 78,0]	65,0 [47,5 – 73,0]	0,037*
Дистанция Т6МХ, метров Me [IQR]	204,0 [197,0 – 325,5]	240,0 [188,5 – 334,0]	0,051

Все пациентам также было выполнено радиоизотопное исследование. При планарном исследовании наблюдалась тенденция к уменьшению Н/Сl, $p=0,05$. Данные ОЭКТ/КТ с полуколичественной оценкой распределения РФП представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Динамика радиоизотопных параметров на фоне патогенетической терапии АТТР-АКМП в течение 12 месяцев

		Исходно n=8	Через 12 месяцев n=8		р
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)	

Ниже представлен один из клинических примеров **пациента Ш., 86 лет**, с диагнозом **наследственного варианта АТТР-АКМП**, получающего патогенетическую терапию в течение 12 месяцев [192].

«Пациент с длительным анамнезом АГ, первичной надпочечниковой недостаточностью. В 2018 году была выполнена коронароангиография, выявлено пограничное стенозирование коронарных артерий. По данным ЭхоКГ диагностирован АС умеренной степени, на тот момент времени показаний к хирургической коррекции клапанного порока не было. В 2019 году появилась одышка при физических нагрузках».

«В 2022 году в рамках обследования по данным ЭхоКГ диагностирован АС тяжелой степени (AVA 0,7 см²), по поводу чего в дальнейшем выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана. В раннем послеоперационном периоде у пациента развилась блокада ЛНПГ, а также острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой среднемозговой артерии. Проходил курс нейрореабилитации. В целом после операции до весны 2023 года чувствовал себя удовлетворительно. С весны 2023 года – неоднократные повторные декомпенсации ХСН».

«При повторном ЭхоКГ исследовании обратила на себя внимание зернистость миокарда, утолщение МЖП до 20 мм, выполнена спекл-трекинг ЭхоКГ – выявлен паттерн, характерный для амилоидоза сердца. NT-proBNP 4123 пг/мл. Проведена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-PYP – H/Cl 1,6, при оценке сцинтиграмм в ОЭКТ/КТ режиме визуализируется выраженное накопление РФП во всем миокарде левого и правого желудочков, grade 3. По данным молекулярно-генетического исследования патогенных и условно-патогенных мутаций в гене *TTR* выявлено не было. Таким образом, в июне 2023 года пациенту была диагностирована АТТР-АКМП «дикого типа» и начата терапия тафамидисом в дозе 61 мг/сут».

«Контрольные обследования были проведены через 1 год наблюдения. За прошедший год госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН не было. Клинически отмечает улучшение состояния. Зафиксирована бессимптомная

ортостатическая гипотензия, подтвержденная при проведении длительной пассивной ортопробы. Функциональный статус без значимой динамики, проведение Т6МХ не представлялось возможным, так как активность ограничена патологией опорно-двигательного аппарата (пациент передвигается с дополнительной опорой). Кроме того, отмечалось снижение уровня NT-proBNP с 4123 пг/мл до 3128 пг/мл. По данным ЭхоКГ без отрицательной динамики - объем полостей сердца, СДЛА, ФВ ЛЖ, ТЖМП, ТЗСЛЖ - без изменений. По данным ХМ-ЭКГ сохраняется частая наджелудочковая экстрасистолия, внутрижелудочковая блокада, иных нарушений ритма сердца и проводимости не выявлено».

«По данным сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -РУР через 12 месяцев после приема тафамидиса отмечается положительная динамика в виде незначительного уменьшения интенсивности накопления РФП в миокарде, Н/Сл 1.53. При оценке сцинтиграмм в ОЭКТ/ КТ режиме визуализируется накопление РФП во всем миокарде левого и правого желудочков, Grade 2-3» (Рисунок 24, 25).

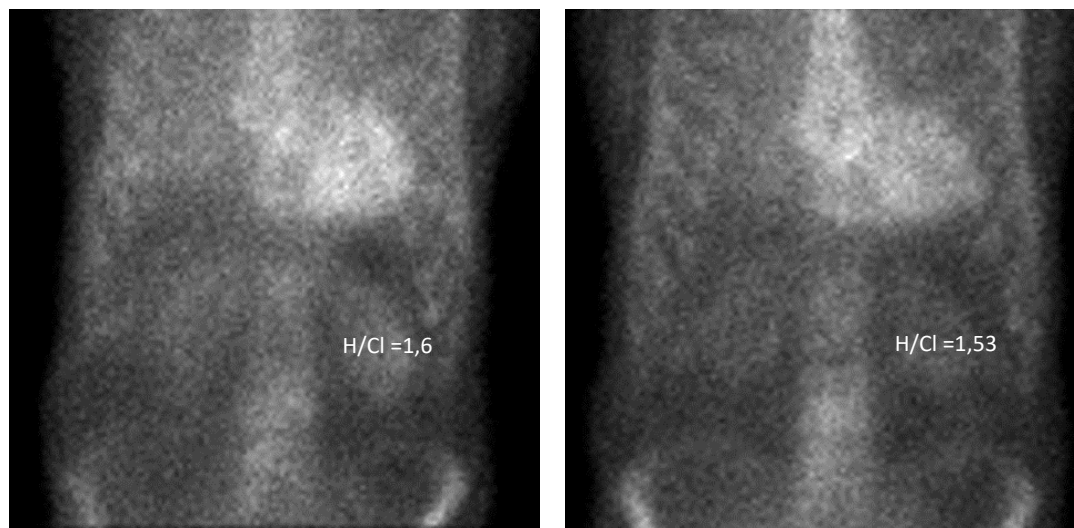


Рисунок 24. Данные планарной сцинтиграфии пациента Ш. исходно и через 12 месяцев приема тафамидиса. Отмечается уменьшение уровня накопления ^{99m}Tc -РУР в миокарде ЛЖ (Н/Сл 1,6 -> 1,53) [192]

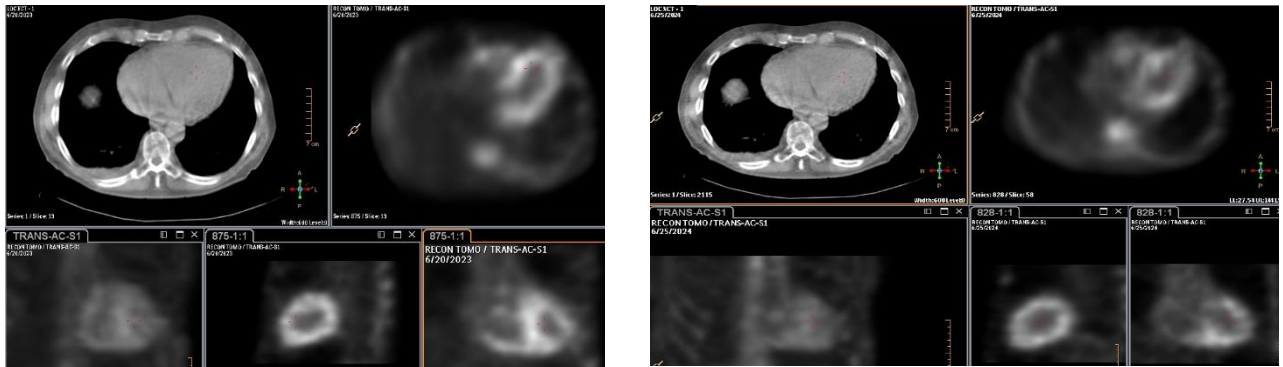


Рисунок 25. Данные ОЭКТ/КТ пациента Ш. изначально (Grade 3) и через 12 месяцев после приема тафамидиса (Grade 2-3) [192]

Глава 4. Обсуждение результатов

АКМП - грозное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом в случае несвоевременной диагностики и отсутствии патогенетической терапии. Заболевание относится к орфанным, однако в настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости АКМП. Исследователи из Национального центра амилоидоза сообщали о 5 случаях AL-АКМП на миллион пациенто-лет в 2008 году [4]. Laïres и соавт. опубликовали данные, согласно которым на 2015 год заболеваемость AL-АКМП среди взрослого населения составляла 8-10 случаев на миллион пациенто-лет, а к 2021 году увеличилась до 16,7 случаев на миллион пациенто-лет [2]. Заболеваемость ATTR-АКМП по разным источникам варьирует в пределах от 0,3 до 4,3 случаев на миллион пациенто-лет, в 2008 году по данным Национального центра амилоидоза заболеваемость составляла 0,08-0,2 случая на миллион пациенто-лет [3, 4, 5]. Точных данных о заболеваемости АКМП в Российской Федерации нет. Согласно данным исследования ПРИОРИТЕТ среди 2001 пациента с ХСНсФВ АКМП была выявлена только лишь у 4 пациентов (0,2%) [193].

В нашем исследовании чуть более, чем у половины больных (55%) была диагностирована AL-АКМП. В исследовании Hamza и др. [194] среди 1968 пациентов с АКМП 57,3% имели AL-тип, 31,7% - ATTRw и 11% ATTRv. В ряде других работ превалируют пациенты с ATTR-АКМП. Так, например, в исследовании, посвященном оценке клинического течения АКМП по данным регистра CARS, включено 82% пациентов с ATTR-АКМП и 18% с AL-[195]. В работу Champling и соавт. включено 90 пациентов с ATTR-типом, 30 – с AL [196]. Соотношение типов АКМП, по большей части, зависит от изучаемой цели исследования, а также от направленности медицинского учреждения, осуществляющего медицинскую помощь.

Возраст манифестации AL-АКМП характеризовался более ранним началом в сравнении с ATTR-АКМП. Однако при детальном субанализе возраст

манифестации при AL-типе был сопоставим с таковым при ATTRv, в то время как значимые различия наблюдались относительно ATTRw. В исследовании Bachong и др. демонстрируется более молодой возраст пациентов с AL-АКМП в сравнении с пациентами с ATTR-АКМП: 73.2 ± 15.3 лет и 84.2 ± 8.1 лет, соответственно [197].

Среди пациентов с ATTR-АКМП чаще наблюдались лица мужского пола (78,7%), у женщин с АКМП чаще выявлялась AL-АКМП. Схожие данные описываются по данным регистра CARS: 39% пациентов с AL-АКМП были женщинами, в то время как ATTR-АКМП выявлена у женщин в 13% случаев [195]. По данным регистра TNAOS 70.8% всех пациентов с ATTR-АКМП – мужчины [34].

Основной проблемой различных систем здравоохранения является поздняя диагностика АКМП, что подтвердилось и в нашем исследовании. Как мы можем видеть, в случае с AL-АКМП отсрочка в диагнозе может достигать 1 года, что, к сожалению, фатально для этой когорты пациентов, поскольку при наиболее агрессивном течении заболевания медиана дожития составляет 6 месяцев при отсутствии патогенетической терапии [108]. В случае ATTR-АКМП медиана времени от начала симптомов до постановки правильного диагноза составила в нашем исследовании 3,5 - 4 года. По данным мировой литературы медиана задержки в диагностике ATTR-АКМП составляет от 0,8 до 3,9 лет при ATTRw [196, 197] и от 2,1 – 3,7 лет для ATTRv [198-200]. В течение этого времени пациенты неоднократно посещают специалистов в медицинских учреждениях, госпитализируются в стационары, что оказывает значимую нагрузку на систему здравоохранения [7], а заболевание неуклонно прогрессирует.

Одними из основных причин столь поздней диагностики является низкая информированность специалистов в отношении АКМП, а также разнообразие клинических проявлений заболевания [201]. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, помимо АКМП, у пациентов в большинстве случаев выявляется системность амилоидного поражения. Так, в Шведском регистре системность поражения при AL-АКМП наблюдалась у 100% пациентов, в то время

как при АТТР-АКМП – у 38%]. Несмотря на общность патогенеза в виде отложения нерастворимых фибрилл амилоида, AL- и АТТР-амилоидоз имеют принципиально различное клиническое течение. Так, по результатам нашего исследования пациенты с AL-АКМП значимо чаще имеют поражение почек по типу протеинурии (83,6% против 46,8%), поражение вегетативной нервной системы (73,8% против 51,1%) с более выраженной гипотонией (систолическое АД 96,0 [89,0 – 103,0] мм рт. ст. в сравнении с 105,0 [100,0 – 112,0] мм рт. ст.), поражение мягких тканей (47,5% против 14,9%) в виде макроглоссии (27,9%), геморрагических сливных высыпаний (24,6%) и осиплости голоса (39,3%). Также более характерно для AL-АКМП было снижение веса, наблюдаемое у трети больных (32,6%). Согласно ряду исследований частота поражения почек у пациентов с AL-типом АКМП составляет 64-70 % [202, 203], вегетативная нервная система вовлекается в амилоидный процесс в 30-65 % случаев [204, 205], примерно у 27% наблюдается снижение массы тела [204], поражение мягких тканей наблюдается в 12-19,9% случаев [205, 206], что согласуется с данными, полученными в нашем исследовании.

У пациентов с АТТР-АКМП значимо чаще выявляются признаки сенсомоторной дистальной полинейропатии (74,5%), мышечные проявления в виде отрыва головки бицепса плеча (14,9%), а также двусторонний синдром карпального канала (29,8%). Мировые исследования демонстрируют, что течение АТТР-АКМП сопровождается нейропатией в 44,4 - 71% случаев [207, 208], частота встречаемости синдрома карпального канала варьирует в пределах от 33 до 86% случаев [208, 209]. Отрыв головки двуглавой мышцы плеча является патогномоничным симптомом АТТР-амилоидоза, его встречаемость составляет 30-38% случаев [92, 210]. Поражение почек, даже на самой ранней стадии заболевания, характерно для других типов амилоидоза, в частности для AL и AA [211]. В нашем исследовании протеинурическая стадия почечной недостаточности встречалась чаще у пациентов с AL-амилоидозом по сравнению с пациентами с АТТР. Хроническая болезнь почек (ХБП) 2-3 стадии встречалась с одинаковой

частотой как у пациентов с AL, так и ATTR. Терминальной стадии ХБП среди наших пациентов зарегистрировано не было, что вероятнее всего является особенностью выборки пациентов исключительно кардиологического профиля. Вместе с тем, причинами развития ХБП кроме первичного поражения почек амилоидом, могут являться иные причины, в том числе развитие кардиоренального синдрома у пациентов с ХСН, особенно в старшей возрастной группе пациентов с ATTRw [212] у которых нередко встречается сочетание с гипертонической, диабетической нефропатией. До настоящего времени ни в одном из исследований показатели почечной функции не включались в качестве конечных точек [213]. Таким образом, несмотря на сложный механизм поражения почек у данной категории пациентов, необходимо мониторировать СКФ, степень протеинурии у пациентов с амилоидозом вне зависимости от типа, поскольку это носит практическое значение для определения доз патогенетической терапии (как химиотерапевтическими препаратами, так и стабилизаторами TTR) и своевременного обсуждения вопроса о заместительной почечной терапии при терминальной стадии ХБП.

В нашем исследовании пациенты с AL-АКМП имели более высокие концентрации кардиоспецифических маркёров: медиана для NT-proBNP 6595,6 [3225,0 – 10680,5] пг/мл против 3096,0 [1166,0 – 5793,5] пг/мл, для в/ч тропонина - 142,2 [42,4 – 257,4] пг/мл против 54,1 [24,9 – 102,5] пг/мл. В исследовании Yu и соавт., изучающих китайскую когорту пациентов с АКМП, описывается, что пациенты с ATTR-АКМП имеют меньшие концентрации кардиоспецифических маркеров в сравнении с AL-АКМП, $p < 0,05$ [214]. Perfetto и др. также в своем исследовании продемонстрировали, что концентрации кардиоспецифических биомаркеров при AL-АКМП выше в сравнении с ATTR-АКМП [215]. Стоит отметить, что более высокие уровни кардиоспецифических маркеров при AL-АКМП обуславливаются двумя причинами: непосредственно амилоидной нагрузкой и ДД, а также прямым токсическим действием свободных легких цепей иммуноглобулинов на кардиомиоциты [216-219].

Принципиальных различий в показателях стандартных методов инструментального исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца) между типами АКМП получено не было. Вероятно, что ухудшение различных параметров обусловлено не типом белка-предшественника, а объемом амилоидной нагрузки. Этот факт в очередной раз демонстрирует невозможность типирования белка-предшественника только по данным ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ. Тем не менее, исследования функциональных возможностей данных методов в типировании белка-предшественника АКМП проводятся. Так, по данным З.М. Магомедовой и соавт. показано, что при МРТ сердца были выявлены значимые различия в характере накопления контрастного вещества при разных типах АКМП, однако они подчеркивают необходимость дополнительных визуализирующих методов диагностики. Кроме того, ограничением исследования является малая выборка больных (n=25) [220].

Типичными проявлениями на ЭКГ в нашем исследовании стали низкий вольтаж комплексов QRS (59,2%), а также «псевдорубцовый паттерн» (59,2%), который чаще был локализован в передне-перегородочной области (76,6%). Данные нашего исследования соотносятся с данными мировых исследований. 45-53% пациентов имеют изменения на ЭКГ [221]. Частота встречаемости такого признака, как низкий вольтаж комплексов при АКМП по данным литературы составляет 41-60% [222, 223]. Псевдоинфарктный паттерн может встречаться до 70% случаев, чаще передней локализации – от 23 до 69% [224, 225]. Причиной формирования подобного паттерна является электрическая нейтральность амилоидных депозитов, что имитирует рубцовую ткань [224]. Другим объяснением является отложение амилоида в микроциркуляторном русле и более мелких интрамиокардиальных артериях [226]. Нередко амилоидное поражение сердца проявлялось в виде сложных нарушений ритма (72,2%) и проводимости (69,4%) сердца вне зависимости от типа АКМП. Даже в случае успеха патогенетической терапии у пациентов с АКМП имеет место обширный фиброз, являющийся проаритмогенным субстратом. Не менее часто выявлялись НПС (69,4%) на различных стадиях

заболевания, в том числе, высоких градаций. Наиболее частым проявлением амилоидного бремени сердца являлась внутрижелудочковая блокада, чаще передней ветви ЛНПГ.

По данным ЭхоКГ исследования наблюдалось выраженное симметричное утолщение стенок сердца (медиана ТМЖП 16,0 [13,5 – 17,5] мм, ТЗСЛЖ - 15,0 [13,0 – 17,0] мм), а также нарушения диастолической функции (98,1%). У трех больных утолщение стенок сердца носила асимметричный характер, что не является характерным признаком для АКМП.

Исторически АКМП относилась к РКМП, однако для РКМП характерны тонкие стенки сердца и рестриктивный тип нарушения диастолической функции [227]. В нашем исследовании в структуре типов ДД лишь половина больных с АКМП имела рестриктивные нарушения, 17,0% имели нарушения по типу замедленной релаксации, 27,4% - по псевдонормальному типу. Кроме того, исходя из нашего исследования подавляющее число пациентов имели как признаки «псевдогипертрофии», так и ДД, что говорит о смешанном фенотипе заболевания [228]. Лишь двое больных соответствовали «классической» РКМП.

Принято считать также, что АКМП является одной из этиологических причиной ХСНсФВ [229]. Зачастую наличие АКМП при сниженной ФВ ЛЖ не предполагается, что приводит к увеличению сроков постановки диагноза. Действительно, большая часть наших пациентов имели сохраненную ФВ ЛЖ (72,2%, медиана 55,0 [48,0 – 60,0] %), однако 27,8% имели сниженную и умеренно-сниженную ФВ ЛЖ <50%. Именно эта группа пациентов имела наиболее тяжелое течение заболевания.

До 20% пациентов с АКМП имели гемодинамически значимое поражение клапанного аппарата сердца. Так, у 8 пациентов (7,4%) в нашем исследовании был диагностирован тяжелый стеноз устья аорты, 6 из них имели АТТР-АКМП, 2 пациента - АЛ-АКМП, вероятно имело место сочетание амилоидного поражения и дегенеративных процессов. Имелась тенденция к более частому выявлению стеноза устья аорты у пациентов с АТТР-АКМП, однако статистически значимых

различий не достигнуто, $p=0,062$. При субанализе подгруппы с АТТН-АКМП также отмечалась тенденция к более частому развитию стеноза устья аорты при АТТНw, тем не менее статистически значимых различий также не достигнуто, $p=0,09$. Согласно мировым исследованиям распространенность стеноза устья аорты при АТТН-АКМП достигает 16%, относительно АЛ-АКМП таких данных практически нет. Многим пациентам выполняется операция транскатетерной имплантации аортального клапана [230].

В нашем исследовании выявлялась как недостаточность митрального, так и трикуспидального клапана, в том числе умеренно-тяжелой (12,1% и 17,6%, соответственно) и тяжелой степени (3,7% для трикуспидальной недостаточности).

По данным многоцентрового исследования среди 120 пациентов, перенесших операцию транскатетерного клипирования створок митрального клапана по поводу тяжелой митральной регургитации, распространенность АКМП составила 11,7% (10% АТТН-АКМП), а ранняя амилоидная нагрузка (степень 1 по шкале Perugini) была выявлена в 7,5% случаев [59]. Пациенты с недостаточностью митрального клапана имели более тяжелое течение ХСН и более признаки более тяжелого ремоделирования сердца [59, 60]. Таким образом, при отборе пациентов для транскатетерных методов лечения клапанных пороков с гипертрофическим фенотипом и/или нарушением диастолической функции требуется настороженность в отношении АКМП. Несмотря на проведенное оперативное лечение пациенты требуют назначения патогенетической терапии.

В когорте из 283 пациентов с АКМП, у 26% диагностирована умеренно-тяжелая недостаточность трикуспидального клапана [61]. Как правило, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов развиваются ввиду нескольких составляющих: инфильтрации амилоидом, расширения полости предсердия, дилатации кольца клапана.

Основными диагностическими методами, позволяющими подтвердить наличие АКМП согласно каскадному алгоритму диагностики, являются спекл-трекинг ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастным усилением [231].

В нашем исследовании у больных с АКМП в 91,7% выявлялся типичный апикально-базальный паттерн «вишенки-на-торте» при оценке GLS и в 89,0% случаев пациенты имели типичные МР-признаки АКМП (утолщение стенок сердца, характер накопления контрастного препарата). Как мы можем видеть, несмотря на высокую чувствительность этих методов, часть больных имела «ложноотрицательные» результаты, что было обусловлено: а) ранними стадиями заболевания; б) постоянной электрокардиостимуляцией; в) нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Опираясь лишь на один метод исследования, можно пойти по неверному диагностическому пути. Необходимо подчеркнуть важность комплексного подхода к обследованию больных при подозрении на АКМП.

В протоколе неинвазивного типирования АКМП важное значение отводится сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР. В нашей работе радиоизотопное исследование проводилось как пациентам с «красными» флагами АКМП, так и без достоверных признаков АКМП, лишь с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии и ДД. Как показано в нашем исследовании, наличие «красных» флагов в виде высоких уровней кардиоспецифических маркёров, признаков системности заболевания, достоверных ЭхоКГ и МР-признаков АКМП являются показаниями к проведению сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР, при наличии лишь гипертрофии и/или ДД польза диагностического исследования сводилась к минимуму.

Исторически время экспозиции РФП составляло 1 час. Однако циркуляция РФП в пуле крови у пациентов с ХСН замедлена, ввиду чего сохраняется в полости ЛЖ через 1 час после введения РФП и приводит к завышению Н/С1 и, как следствие, «ложноположительному» результату. Время экспозиции в 3 часа позволяет

избегать подобного завышения. Отрезные значения Н/СІ в течение длительного времени остаются предметом спора экспертов [9, 10, 11, 12]. По данным проведенного ROC-анализа при отрезном значении 1,30 параметр Н/СІ обладал чувствительностью 89,4% и специфичностью 63,9% в диагностике АТТР-АКМП. В то же время степень накопления РФП по данным ROC-анализа продемонстрировала чувствительность 89,4%, а специфичность – 92,0%. Таким образом, только лишь планарное исследование обладает низкой специфичностью, поэтому важным в типировании АКМП является проведение исследования в режиме ОЭКТ/КТ для дифференциации между активностью в миокарде и активностью в кровотоке или внесердечной активностью. КТ-синхронизация на этапе ОЭКТ необходима с целью четкого отделения полости от ткани миокарда ЛЖ. Полученные данные согласуются с алгоритмом неинвазивной диагностики АТТР-АКМП [24, 137].

Была построена прогностическая модель зависимости наличия АКМП, в которое было включено порядка 20 различных факторов, из них значимыми оказались: наличие типичного паттерна по данным спекл-трекинг ЭхоКГ, наличие МР-признаков АКМП, снижение массы тела в анамнезе, сопутствующее поражение ПНС. Как мы можем видеть, статистической значимости радиоизотопных параметров выявлено не было, что в очередной раз подчеркивает минимальную диагностическую пользу в первичной постановке диагноза АКМП. Как следствие, при построении прогностической модели зависимости наличия АТТР-АКМП параметр степени накопления РФП оказался статистически значимым и был включен в модель, в то время как параметр Н/СІ был статистически незначим. Отсюда следует вывод, что роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР крайне высока в типировании АКМП.

По данным литературы специфичность сцинтиграфии миокарда ^{99m}Tc -РУР приближается к 100% в диагностике АТТР-АКМП [24, 150]. Однако мы наблюдали ряд пациентов, имеющих положительный результат сцинтиграфии миокарда (Grade 2-3) с наличием моноклональной секреции СЛЦ, а также пациентов без

моноклональной секреции СЛЦ с промежуточным (Grade 1) или отрицательным результатом (Grade 0). Во всех этих случаях наблюдались наибольшие диагностические трудности, все они явились показаниями к проведению ЭМБ и последующему иммуногистохимическому исследованию. 5 пациентов с высокой степенью накопления РФП (Grade 2 и 3) и моноклональной секрецией СЛЦ имели AL-тип амилоидоза [233]. Такой «ложноположительный» результат был обусловлен прямым токсическим действием СЛЦ, предположительно, с массивным некрозом кардиомиоцитов и высвобождением ионов Ca^{2+} , что явилось субстратом для взаимодействия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РУР. К сожалению, все пациенты имели терминальную стадию AL-АКМП и крайне неблагоприятный прогноз. 5 пациентов с низкой степенью накопления РФП (Grade 1) или ее отсутствием, без моноклональной секреции СЛЦ имели проявления ATTR-АКМП. У этих пациентов имелись начальные признаки изменения GLS по данным спекл-трекинг ЭхоКГ и/или был выявлен патогенный вариант в гене *TTR*.

На сегодняшний день в рутинной практике нет доступных методов диагностики, которые бы позволяли оценивать объем амилоидной нагрузки и его изменение в динамике. В одном из исследований демонстрируются возможности МРТ сердца в оценке амилоидного времени. Отмечено, что показатель экстрацеллюлярного объема напрямую количественно оценивает объем амилоидных масс: при значениях $<30\%$ наличие АКМП исключалось, при значениях $>40\%$ - подтверждалось амилоидное поражение сердца, значения в диапазоне 30-39% соответствовали ранней инфильтрации [218]. Однако проведение МРТ сердца доступно не в каждом медицинском учреждении, кроме того, требуется специфическое программное обеспечение для определения экстрацеллюлярного объема.

Другим потенциальным методом является позитронно-эмиссионная томография. Недавние исследования [234, 235] демонстрируют многообещающие возможности как в дифференциальной диагностике типов АКМП, так и в количественном оценке амилоидного бремени. РФП, меченные фтором-18 (^{18}F),

такие как ^{18}F -флутеметамол, ^{18}F -флорбетапир и ^{18}F -флорбетабен, а также ^{124}I -эвузамитид благодаря их длительному периоду полураспада обладают высокой аффинностью к фибриллам амилоида. Степень захвата РФП напрямую коррелирует с концентрацией биомаркеров и функциональными возможностями [236]. Однако в нашей стране данные РФП пока недоступны.

По этой причине интересным представляется изучение роли радиоизотопного исследования в отношении количественной оценки амилоидного бремени и признаков прогрессирования АТТР-АКМП. В настоящее время доказательных данных в этом вопросе крайне мало. «Точкой опоры служил консенсус от 2021 года по наблюдению пациентов с АТТР-АКМП, где критериями прогрессирования АКМП считалось ухудшение хотя бы по 1 критерию из всех 3 доменов: клинико-функционального (ФК, ТМ6Х, качество жизни), лабораторного (NT-proBNP, тропонин), диагностического (ЭКГ, ЭхоКГ). В 2026 году опубликован новый документ, согласно которому мониторируемыми параметрами являются: 1) наличие госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, 2) необходимость интенсификации диуретической терапии, 3) концентрация NT-proBNP, 4) расчетная СКФ, 5) Т6МХ, 6) оценка качества жизни». «Критерием прогрессирования является ухудшение хотя бы по двум параметрам» [222]. Как в 2021 году, так и в 2026 году авторы подчеркивают, что несмотря на важность радиоизотопного исследования в диагностике АТТР-АКМП, «роль сцинтиграфии миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РУР не отражена из-за отсутствия убедительной доказательной базы» [237, 238].

В нашем исследовании, к сожалению, число пациентов, получавших патогенетическую терапию стабилизатором транстиретина, крайне мало для проведения достоверного статистического анализа. «Тем не менее, интересным наблюдением оказалось уменьшение степени интенсивности захвата РФП миокардом по данным сцинтиграфии миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РУР, что подтверждалось улучшением клинико-функционального статуса пациентов, уменьшением числа эпизодов декомпенсации ХСН в течение срока наблюдения, отсутствием

отрицательной динамики лабораторных маркеров, параметров ЭхоКГ». «Ряд клинических работ демонстрирует уменьшение амилоидной нагрузки при долгосрочном приеме тафамидиса. Так, Odouard и др. сравнили результаты сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -HMDP у пациентов, получавших специфическую терапию ($n=52$), и пациентов без специфической терапии ($n=8$, включены ретроспективно). Радиоизотопное исследование проводилось при диагностике заболевания и не менее, чем через 1 год после старта терапии. В группе пациентов, получавших тафамидис, степень захвата РФП миокардом значительно уменьшилась на 11% в сравнении с группой пациентов без специфической терапии, у которых наблюдалось увеличение соотношения сердце/средостение (Н/М) на 3% ($p<0,01$)» [239]. «Однако стоит отметить, что в данной работе сцинтиграфия миокарда проводилась через 10 мин после введения РФП. Кроме того, оцениваемый параметр Н/М в клинической практике в диагностике АКМП не применяется. Еще один клинический случай был опубликован Yu и соавт.» [240]. «В это исследования ретроспективно был включен 21 пациент с диагнозом ATTR-АКМП и с верифицированной мутацией *Ala97Ser*. Пациентам проводилась сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -PYP исходно и через 1 год терапии тафамидисом. В результате получены данные о значимом уменьшении Н/СІ ($с\ 1,63\pm0,20\ до\ 1,43\pm0,11$; $p<0,001$). В контрольной группе значимого изменения не выявлено ($с\ 1,68\pm0,18\ до\ 1,63\pm0,12$; $p>0,05$)». В нашем исследовании также наблюдалась тенденция к снижению Н/СІ, а также некоторое изменение степени накопления РФП. Однако Grade по Perugini является полуколичественным методом, а результат в большей степени зависит от квалификации врача-специалиста. В данном случае именно параметр Н/СІ позволяет оценивать изменения в динамике, поскольку является количественным показателем. Можно предполагать, что значения Н/СІ коррелируют с объемом амилоидной нагрузки. Механизм этого феномена остается неизвестным, поскольку основной мишенью препарата являются нестабильные молекулы транстиретина и действие тафамидиса не касается ранее отложившихся амилоидных масс. «Можно предположить, что в основе механизма лежит прекращение отложения новых депозитов амилоида и, следовательно, снижение острого повреждения миокарда.

Возможно, что при условии отсутствия отложения новых депозитов амилоида, происходит естественный процесс активации протеолитической системы. Безусловно, данное предположение носит спекулятивный характер, требует доказательств и новых исследований. Тем не менее, мы можем сделать вывод, что радиоизотопное исследование является потенциальным инструментом в мониторингировании прогрессирования АТТР-АКМП».

За 12-месячный период наблюдения среди наших пациентов с АКМП регистрировались тромботические события. По данным ряда исследований течение АКМП сопровождается повышенной тромбогенностью ввиду эндотелиальной дисфункции на фоне поражения амилоидом. Так, в исследовании Vilches и соавт. было показано, что среди 1191 пациента с АТТР-АКМП в 16% случаев наблюдались тромботические события. Авторами был проведен субанализ, который показал, что события случались вне зависимости от наличия у пациентов ФП, однако ФП увеличивала их риск (синусовый ритм – 1,3 случая на 100 пациенто-лет, ФП – 4,8 случаев на 100 пациенто-лет). В подгруппах, получавших, антикоагулянтную терапию, вне зависимости от наличия ФП, частота тромботических событий была значимо ниже [241]. В нашем исследовании тромботические события зафиксированы у 14,8% пациентов, что сопоставимо с данными вышеизложенной работы. Среди 11 пациентов с эпизодами нарушения мозгового кровообращения 7 имели ФП, у 4 ФП не была зарегистрирована. Помимо этого, также были зарегистрированы эпизоды тромбоэмболии легочных артерий и тромбоза периферических вен. Таким образом, встает вопрос о профилактическом назначении антикоагулянтной терапии, однако должен быть индивидуальный подход к каждому пациенту со взвешенной оценкой потенциальной пользы и риска геморрагических осложнений.

Оценка смертности пациентов не являлась основной задачей данной работы. Тем не менее, мы наблюдали высокую смертность на фоне АКМП – за период наблюдения умерли 34 пациента (31,5%). Большинство из них имели AL-тип АКМП (20 пациентов, 59,8%), среди пациентов с АТТР-АКМП летальный исход

наступил у 14 пациентов (41,2%). Большинство летальных исходов были обусловлены прогрессирующей ХСН. 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.

Среди известных кардиомиопатий АКМП при отсутствии патогенетической терапии имеет наиболее неблагоприятный прогноз [242]. В исследовании Sperry и др. среди 1195 больных с ATTR-АКМП летальный исход наступил у 630 пациентов. Медиана наступления летального исхода от момента постановки диагноза составила 44,5 [21,0 – 60,0] месяцев, риск смерти был значимо выше у пациентов со стадией >1 [243]. В крупнейшем регистре TNAOS выживаемость пациентов с ATTR-АКМП при отсутствии патогенетической терапии в 30-месячный период составила 70,0%, в 42-месячный – 59,3%, на фоне патогенетической терапии – 84,4% и 76,8%, соответственно [244].

AL-АКМП характеризуется худшим прогнозом. В исследовании Kwaia и соавт. за 34-месячный период 1-годичная, 2-годичная и 3-годичная выживаемость составили 82%, 74% и 70%, соответственно. Медиана наступления летального исхода для стадий I, II, III составила 67 месяцев, 26 месяцев, 7 месяцев, соответственно [245].

Как уже было отмечено, основным клиническим проявлением АКМП и наиболее частой причиной смерти является прогрессирующая ХСН. Наши пациенты имели худший клинический статус, оцененный по шкале Борга (6,0 [4,0 – 7,0] баллов) и ШОКС (7,0 [5,0 – 8,0]). Оценка тяжести ХСН вызывает определенные трудности, поскольку физическая активность пациентов с ATTR ограничена не только наличием ХСН, появлением одышки и слабости, но и наличием неврологической симптоматики, а именно болей и выраженной слабости в ногах. Поэтому дистанция Т6МХ является не сколько отражением ФК ХСН, а общей функциональной активности пациентов. Даже при этом условии более

половины пациентов имели III ФК ХСН (58,3%), а проходимая дистанция согласно Т6МХ при любом типе АКМП дистанция составила 202,5 [167,0 – 312,5] метров.

«Очевидно, что реальным влиянием на прогноз пациентов с АКМП обладает лишь специфическая терапия в зависимости от типа амилоидоза: для AL – полихимиотерапия, а для ATTR – препараты, влияющие на синтез транстиретина/стабильность тетрамерной структуры транстиретина». Однако даже в случае прекращения прогрессирования амилоидной инфильтрации, значимыми остаются явления амилоидной нагрузки на органы, что и объясняет сохраняющиеся, в той или иной степени, проявления ХСН.

С учетом органического поражения сердца антиаритмическим препаратом выбора у наших пациентов является амиодарон, терапией которым получали 25,6% пациентов, показаниями являлись пароксизмальная форма ФП и желудочковые нарушения ритма. При включении в исследование доля пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, составила 38,9%. За 12-месячный период доля пациентов увеличилась до 49,1%, инициация антикоагулянтной терапии осуществлялась при развитии ФП либо по причине развития тромботических событий.

Применение препаратов АРНИ/АРА/иАПФ, бета-блокаторов у пациентов с АКМП ограничено. В нашем исследовании за период наблюдения доля пациентов, получавших блокаторы РАС, снизилась с 41,7% до 27,8%, бета-блокаторов – с 51,9% до 32,6%. А доля пациентов, получавших АМКР, увеличилась с 66,7% до 78,7%. Причинами отмены являлись стойкая симптомная гипотония, а также выраженные нарушения диастолической функции. В крупном исследовании Иоанноу и др. (n=2371) показано, что назначение терапии ХСН было выше среди пациентов с тяжелым поражением сердца: бета-блокаторы получали 55,4% пациентов, иАПФ/АРА - 57,4%. Однако в период 27,8 [10,6 – 51,3] месяцев у 21,7% пациентов был прекращен прием БАБ, у 32,9% - блокаторов иАПФ/АРА. В сравнении, только 7,9% пациентов прекратили прием АМКР. Анализ показал, что терапия АМКР была независимо ассоциирована со снижением риска смерти во

всей популяции [ОР 0,77, 95% ДИ 0,66 – 0,89, $p=0,002$], а также прием низких доз БАБ в подгруппе со сниженной ФВ ЛЖ $<40\%$ также был ассоциирован со снижением риска смерти [ОР 0,61, 95% ДИ 0,45 – 0,83, $p=0,002$]. Подобных данных относительно блокаторов РАС получено не было [168]. Таким образом, назначение БАБ, блокаторов РАС у пациентов возможно при определенных условиях и должно осуществляться индивидуально с учетом клинических особенностей пациентов и стадии АКМП. По мере прогрессирования АКМП возможностей назначения терапии меньше. «иНГКТ-2 являются перспективными препаратами для лечения ХСН у пациентов с АКМП, в первую очередь, за счет минимального влияния их на гемодинамику. В ряде исследований иНГКТ-2 продемонстрировали хорошую переносимость и связаны с благоприятными эффектами у пациентов с АТТР-АКМП» [246, 247, 248]. «Однако эти работы по своему дизайну являлись нерандомизированными, и в них были включены пациенты только с АТТР. В нашем же рандомизированном исследовании принимали участие пациенты как с АТТР, так и с АЛ».

«Мы отметили, что прием иНГКТ-2 у пациентов с АКМП и ХСН также не приводил к развитию нежелательных явлений и являлся безопасным. Отмены препарата ввиду развития нежелательных явлений не зарегистрировано (мочевые инфекции, гипотония, гипогликемия). Однако, по литературным данным, частота отмены иНГКТ-2 из-за побочных эффектов у пациентов с АТТР-АКМП регистрировалась от 4,5 до 11% и, как правило, ввиду развития мочевых инфекций» [249]. «Необходимо соблюдать высокую настороженность относительно развития такого побочного эффекта, как инфекция мочевыводящих путей, особенно у пациентов с АЛ, находящихся на высокодозной полихимиотерапии и, в связи с этим имеющих высокий риск развития иммуносупрессивных состояний».

«В нашем исследовании большая часть пациентов (92% в 1-й группе и 76% - во 2-й, $p=0.123$) была включена на этапе стационарного лечения, причиной которого явилась ОДСН. Назначение иНГКТ-2 осуществлялось в ранние сроки госпитализации, что достоверно приводило к уменьшению срока нахождения в

стационаре, а также к тенденции использования более низких доз петлевого диуретика. В ряде исследований продемонстрировано, что иНГКТ-2 не только хорошо переносятся и приводят к снижению ФК ХСН, уровня NT-proBNP, но и у некоторых пациентов ведут к коррекции доз сопроводительной терапии» [250]. «В другом исследовании применение иНГКТ-2 было связано со значительным снижением массы тела, дозы петлевых диуретиков и мочевой кислоты» [251].

«Кроме того, в нашем исследовании длительный прием иНГКТ-2 приводил к снижению частоты повторных госпитализаций по причине ОДСН в 2 раза ($p=0.048$). Летальность (в обеих группах была обусловлена нарастающими явлениями СН) составила 4% в 1-й группе и 16% - во 2-й ($p=0,165$). Рандомизированные проспективные исследования влияния иНГКТ-2 на прогноз пациентов с данным заболеванием отсутствуют. Тем не менее в референсном центре по ГКМП проводили анализ проспективного реестра, в который включены 116 пациентов с подтвержденной АТТР-КМП. Терапия иНГКТ-2 ассоциирована с более низкой смертностью пациентов [ОР 0,457, 95% ДИ: 0,227–0,922, $p=0,029$], причем эта связь сохранялась после поправки на возраст и пол [ОР 0,479, 95% ДИ: 0,235–0,977, $p=0,043$] и после дополнительной поправки на СКФ, NT-proBNP, ФВ ЛЖ и сопутствующую терапию тафамидисом [ОР 0,328, 95% ДИ: 0,141–0,760, $p=0,009$]» [247]. «В наиболее крупное исследование по данной проблеме было включено 2356 пациентов с АТТР-КМП (2014-2022 гг.), в окончательный анализ вошли 260 (11%) больных, получавших иНГКТ-2. При наблюдении в среднем в течение 28 [18-45] месяцев продемонстрировано снижение риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от ФВ ЛЖ» [246]. «Результаты ретроспективного когортного анализа, в который включены пациенты с АТТРw показали, как факт снижения риска ОДСН [ОР 0,64, 95% ДИ: 0,48 - 0,86, $p<0,01$], так и госпитализаций по всем причинам [ОР 0,72, 95% ДИ: 0,58 - 0,91, $p<0,01$]. Кроме того, наблюдалась статистически незначимая тенденция к снижению смертности от всех причин [ОР 0,83, 95% ДИ: 0,63–1,08, $p=0,165$]» [234]. «И, наконец, в метаанализе (9766 пациентов), проведенном в 2024 году,

продемонстрирован факт значительного снижения смертности от всех причин [ОР 0,54, 95% ДИ: 0,44-0,66], сердечно-сосудистой смертности [ОР 0,39, 95% ДИ: 0,23-0,65], серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [ОР 0,71, 95% ДИ: 0,61-0,83] и госпитализаций из-за сердечной недостаточности [ОР 0,63, 95% ДИ: 0,52-0,77] на фоне приема иНГКТ-2 по сравнению с группой пациентов, не принимающих иНГКТ-2. Исследователи предположили, что назначение иНГКТ-2 может быть связано с более благоприятным прогнозом у пациентов с АТТР-АКМП» [244].

«Актуальным остается вопрос влияния иНГКТ-2 не только на прогноз пациентов с АКМП, но и на клинический статус и динамику биомаркеров. В нашем исследовании назначение иНГКТ-2 у пациентов с АКМП демонстрирует эффективность в отношении улучшения качества жизни, пройденной дистанции Т6МХ и выраженности одышки, причем улучшения в группе приема иНГКТ-2 фиксировались в то время, когда данные показатели ухудшались в группе пациентов, не принимающих иНГКТ-2. Улучшение клинического течения ХСН через 6 месяцев подтверждено динамикой уровня NT-proBNP и тропонина. Благоприятное влияние на уровень биомаркеров, в частности NT-proBNP, отмечено и в других работах» [245, 246].

«Опираясь на результаты ЭхоКГ, можно отметить, что, к сожалению, значимого замедления прогрессирования АКМП в обеих группах не отмечено. Данный факт является очевидным, так как такими возможностями обладает лишь специфическая терапия».

«Еще одним важным аспектом является влияние иНГКТ-2 на функцию почек, нарушение которой у пациентов с амилоидозом развивается по причине как вовлечения почек в системный процесс, так и развития кардиоренального континуума у больных с ХСН. Мы не выявили значимых изменений СКФ на фоне приема иНГКТ-2, однако в группе контроля наблюдалось уменьшение СКФ ($p < 0,001$), что заставляет предположить факт замедления прогрессирования ХБП у пациентов с АКМП и ХСН ингибиторами НГКТ-2. Porcarì A. и соавт также

отметили, что через 12 месяцев лечение иНГКТ-2 связано с более медленным снижением функции почек» [246]. «Кроме того, отмечается и снижение риска острого почечного повреждения у пациентов с АКМП на фоне приема иНГКТ-2 [ОР 0,53, 95% ДИ: 0,35 - 0,79, $p < 0,01$]]» [248].

Механизм действия иНГКТ-2, по всей вероятности, схож у всех пациентов с ХСН, вне зависимости от ее этиологии, в том числе на фоне АКМП. Так, доказано, что иНГКТ-2 значительно снижают экспрессию генов макрофагов и фибробластов. Более того, данный класс препаратов напрямую ингибирует воспаление макрофагов, тем самым подавляя активацию кардиальных фибробластов, тем самым обуславливая кардиопротективный эффект [250].

Заключение

АКМП – быстро прогрессирующее заболевание, которое при отсутствии патогенетической терапии неизбежно ведет к фатальному исходу. Несмотря на статус орфанного заболевания, наблюдается тенденция к увеличению числа случаев АКМП как в мире, так и в нашей стране. Совершенствование методов диагностики и рост настороженности врачей ведет к улучшению выявляемости данной патологии. Важным представляется изучение особенностей течения АКМП, его кардиальных и экстракардиальных проявлений, лабораторных маркеров и визуализирующих маркеров в зависимости от белка-предшественника, что позволит диагностировать заболевание на ранних стадиях.

В нашем исследовании у больных с АКМП у 9,3% не было выявлено типичного апикально-базального паттерна «вишенки-на-торте» при оценке GLS и в 11% случаев пациенты с АКМП не имели типичных МР-признаков АКМП). Несмотря на то, что АКМП исторически относится к этиологическим причинам ХСНсФВ, практически треть наших больных имела сниженную и умеренно-сниженную ФВ ЛЖ. Опираясь лишь на один метод исследования, можно пойти по неверному диагностическому пути, что подчеркивает важность комплексного подхода к обследованию больных при подозрении на АКМП, а также четкого следованию протоколу диагностики.

При построении прогностической модели зависимости наличия АКМП радиоизотопные параметры оказались статистически незначимыми и в модель не вошли, что в очередной раз подчеркивает минимальную диагностическую пользу в первичной постановке диагноза АКМП. Как следствие, при построении прогностической модели зависимости наличия АТТР-АКМП параметр степени накопления РФП оказался статистически значимым и был включен в модель, в то время как параметр Н/С1 был статистически незначим. При наличии захвата РФП и отрицательном результате иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи с чувствительностью 97,9% и специфичностью 98,9% можно говорить о

наличии АТТР-АКМП. Отсюда следует вывод, что роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР крайне высока в неинвазивном алгоритме типирования АКМП.

Полученные данные относительно терапии ХСН, как основного клинического проявления, позволяют наиболее безопасно для пациента подходить к назначению оптимальной для него терапии. Наше исследование эффективности и безопасности применения иНГКТ-2 было пилотным, основанным на небольшой выборке пациентов, что является его ограничением. Тем не менее, даже с учетом ограничений наблюдаемые нами результаты дают основание для проведения больших по численности исследований.

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 АТТР-АКМП составили 89,4% и 92,0%, соответственно.

5. Предложенная прогностическая модель зависимости наличия АТТР-АКМП, включающая клинико-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 АТТР-АКМП.

6. На фоне патогенетической терапии стабилизаторами транстиретина по данным сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РУР наблюдается тенденция к уменьшению Н/С1 (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 «псевдорубцового 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 -РУР не исключает наличия амилоидной кардиомиопатии, исследование является инструментом неинвазивной дифференциальной диагностики различных типов белков-предшественников амилоидной кардиомиопатии.

Список сокращений

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКМП – амилоидная кардиомиопатия

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

АС – аортальный стеноз

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВСС – внезапная сердечная смерть

в/ч – высокочувствительный

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КВД – кардиовертер-дефибриллятор

КТ – компьютерная томография

ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПС – нарушения проводимости сердца

НРС – нарушения ритма сердца

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОР – отношение рисков

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПНПГ – правая ножка пучка Гиса

ПНС – периферическая нервная система

РКМП – рестриктивная кардиомиопатия

РФП – радиофармпрепарат

СА-блокада – синоатриальная блокада

СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии

СКК – синдром карпального канала

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛЦ – свободные лёгкие цепи

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

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

ЭхоКГ – эхокардиография

АА - амилоидоз, ассоциированный с системными воспалительными заболеваниями

AL – амилоидоз лёгких цепей иммуноглобулинов

ATTR – транстиретиновый амилоидоз

ATTRv – наследственный тип транстиретинового амилоидоза

ATTRw – «дикий» тип транстиретинового амилоидоза

CRT – Cardiac resynchronization therapy – сердечная ресинхронизирующая терапия

ECV – Extracellular volume – внеклеточный объем

GLS - Global longitudinal strain – глобальная продольная деформация

H/Cl - Heart-contralateral ratio – соотношение сердце-контралатеральная сторона

LGE - Late gadolinium enhancement - отсроченное накопление гадолиния

MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – Опросник Миннесотского Университета специально для больных ХСН

NAC - National Amyloidosis Center – Национальный Центр Амилоидоза

NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида

НУНА - New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация сердца

РУР – пирофосфат

TTR – транстиретин

Список литературы

1. Muchtar E. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. / Muchtar E, Dippenzieri A., Magen H. [et al.] // Journal of Internal Medicine - 2021. - Vol. 289 - №3. - p. 268–292.
2. Laires P.A. Incidence and prevalence of light chain amyloidosis in the United States in 2019-2021 using Optum EHR data // Laires P.A., Fang S., Evans J [et al.]/ Scientific Reports - 2025. - Vol. 15. - №1. - p. 25149.
3. Alashqar R. What Cardiologists Should Know About Amyloidosis. / Alashqar R., Alkhatib, Abdallah a. [et al.] // Journal of Clinical Medicine - 2025. - Vol. 14. - №18. - p. 6668.
4. Pinney J.H. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. / Pinney J.H., Smith C., Taube J. [et al.] // British Journal of Haematology - 2013. - Vol. 161. - №4. - p. 525–32.
5. Fumagalli C. Change in prevalence of ATTR variants in Italy: results from a national survey / Fumagalli C., Longhi S., Aimo A. [et al.] // European Heart Journal - Quality of Care & Clinical Outcomes - 2025. - Vol.11. - №7. - p. 1015–1022.
6. Bajwa F. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. / Bajwa F , R. O'Connor, K. Ananthasubramaniam [et al.] // Heart Failure Reviews - 2022. - Vol. 27. - №5. - p. 1471–1484.
7. Westin O. Two Decades of Cardiac Amyloidosis: A Danish Nationwide Study / Westin O., Butt J.H., Gustafsson F. [et al.] // JACC: CardioOncology - 2021. - Vol.3 - №4. - p. 522–533.
8. Slart R. Emerging Role of Scintigraphy Using Bone-Seeking Tracers for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: AJR Expert Panel Narrative Review. / Slart R., Chen W., Tubben A. // AJR American Journal of Roentgenology - 2024. - Vol. 222. - №1 - p. e2329347.
9. Dorbala S. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. / Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. [et al.] // Journal of Nuclear Cardiology - 2021. -Vol. 28. - №4. - p. 1769–1774.
10. Sperry B.W. Technetium pyrophosphate nuclear scintigraphy for cardiac amyloidosis: Imaging at 1 vs 3 hours and planar vs SPECT/CT. / Sperry B.W., Burgett E., Bybee K.A. [et al.] // J Nucl Cardiol - 2020. -Vol. 27. - №5. - p. 1802–1807.
11. Grigoratos, C. Diphosphonate single-photon emission computed tomography in cardiac transthyretin amyloidosis. / Grigoratos C., Aimo A., Rapezzy C [et al.] // Int J Cardiol - 2020. - Vol. 307. - p. 187–192.
12. Masri, A. Efficient 1-Hour Technetium-99 m Pyrophosphate Imaging Protocol for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. / Masri A., Bukhari S., Ahmad S. [et al.] // Circ Cardiovasc Imaging - 2020. - Vol. 13. - №2. - p. e010249.

13. Aus dem Siepen F. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? / Aus dem Siepen F., Hein S., Bauer R. [et al.] // *Amyloid* - 2017. - Vol. 24. - Supl. - p. 132–133.
14. Cheng R.K. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. / Cheng R.K., Vasbinder A., Levy W.C. [et al.] // *J Am Heart Assoc* - 2021. - Vol. 10 - №24. - p. e022859.
15. McMurray J.J.V. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). / McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. [et al.] // *Eur J Heart Fail* - 2019. - Vol 21. - №5. - p. 665–675.
16. Peikert A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. / Peikert A., Martinez F.A., Vaduganathan M. [et al.] // *Circ Heart Fail* - 2022. - Vol. 15. - №10. - p. e010080.
17. Packer M. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. / Packer M., Anker S.D., Butler J, [et al.] // *Circulation* - 2021. - Vol. 143. - №4. - p. 326–336.
18. Bohm M. Empagliflozin in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. / Bohm M., Butler J., Coats A. [et al.] // *Eur Heart J* - 2025. - Vol. 46. - №14. - p. 1304–1317.
19. Theodorakakou F. Solid Organ Transplantation in Amyloidosis. / Theodorakakou F., Fotiou D., Dimopoulos M.A. [et al.] // *Acta Haematol* - 2020. - Vol. 143. - №4. - p. 352–364.
20. Bloom M.W. Cardiac Amyloidosis. / Bloom M.W., Gorevic P.D. // *Ann Intern Med* - 2023. - Vol. 176. - №3. - p. ITC33–ITC48.
21. Mohammed S.F. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. / Mohammed S.F., Mirzoyev S.A., Edwards W.D. [et al.] // *JACC Heart Fail* - 2014. - Vol. 2 -№2. - p. 113–22.
22. Brito D. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). / Britto D., Albrecht F.C., Perez de Arenaza D. [et al.] // *Glob Heart* - 2023. - Vol. 18. -№1. - p. 59.
23. Buxbaum J.N. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. / Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Fandrich M. [et al.] // *Amyloid* - 2024. - Vol. 31 - №4. - p. 249–256.
24. Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. / Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y. [et al.] // *Eur Heart J* - 2021. - Vol. 42 - №16. - p. 1554–1568.
25. Martinez-Naharro A. Cardiac amyloidosis. / Martinez-Naharro A., Hawkins P.N., Fontana M. // *Clin Med (Lond)* - 2018. - Vol. 18. - Suppl 2. - p. s30–s35.

26. Шошина А.А. Редкий вариант р.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.
27. 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
28. 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.
29. Kyle R.A. Amyloidosis: a convoluted story. / Kyle R.A. // *Br J Haematol* - 2001. - Vol. 114. - №3. - p. 529–38.
30. Nienhuis H.L. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. / Nienhuis H.L., Bijzet J., Hazenberg B.P. // *Kidney Dis (Basel)* - 2016. - Vol. 2. - №1. - p. 10–9.
31. Maurizi N. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. / Maurizi N., Rella V., Fumagalli C. // *Int J Cardiol* - 2020. - Vol. 300. - p. 191–195.
32. Gonzalez-Lopez E. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. / Gonzalez-Lopez E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. [et al.] // *Eur Heart J* - 2015. - Vol. 36. - №38. - p. 2585–94.
33. Gilstrap L.G. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. / Gilstrap L.G., Dominici F., Wang Y. [et al.] // *Circ Heart Fail* - 2019. - Vol. 12. - №6. - p. e005407.
34. Gentile L. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). / Gentile L., Coelho T., Dispenzieri A. [et al.] // *Orphanet J Rare Dis* - 2023. - Vol.18. - №1. - p. 350.
35. Adroque H.E. Amyloidosis of the Heart and Kidney. / Adroque H.E. // *Methodist DeBakey Cardiovasc J* - 2022. - Vol. 18. - №4. - p. 27–33.
36. Никифорова Т.В. Первые данные о распространенности транстиретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России. / Никифорова Т.В., Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю. [и др.] // *Кардиология*. - 2024. - Т. 64. - №4. - С. 54–60.
37. Рамеев В.В. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным ALамилоидозом. / Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. [и др.] // *Клин фармакол тер* - 2019. - Т.28 - №2. - С: 49-56.
38. 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

39. Резник Е.В. Сравнение амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии: ретроспективный анализ особенностей поражения сердца и почек. / Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Кудрявцева М.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2023. – Т.28. - №11. - С5444.
40. Griffin J.M. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. / Griffin J.M., H. Rosenblum, M.S. Maurer // Circ Res - 2021. - Vol. 128. - №10. - p. 1554–1575.
41. Argon, A. Cardiac Amyloidosis: Clinical Features, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. / Argon, A., D. Nart, and F. Yilmazbarbet // Turk Patoloji Derg - 2024. - Vol. 40. - №1. - p. 1–9.
42. Magalhaes J. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology. / Magalhaes, J., J. Eira, M.A. Liz // Cell Mol Life Sci - 2021. - Vol. 78. - №17-18. - p. 6105–6117.
43. Gonzalez-Lopez E. Correction to: Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine. / Gonzalez-Lopez E., Maurer M.S., Garcia-Pavia P. // Eur Heart J - 2025. - Vol. 46. - №11. - p. 1027.
44. Gonzalez-Lopez E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine. / Gonzalez-Lopez E., Maurer M.S., Garcia-Pavia P. // Eur Heart J - 2025. - Vol. 46. - №11. - p. 999–1013.
45. Ando Y. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. / Ando Y., Coelho T., Berk J.L. [et al.] // Orphanet J Rare Dis - 2013. - Vol. 8. - p. 31.
46. Obi C.A. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. / Obi C.A., Mostertz W.C., Griffin J.M. // Methodist Debakey Cardiovasc J - 2022. - Vol. 18. - №2. - p. 17–26.
47. Manganelli F. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. / Manganelli F., Fabrizi G.M., Luigetti M. // Neurol Sci - 2022. - Vol. 43. - Suppl 2. - p. 595–604.
48. Wu D. Molecular mechanisms and emerging therapies in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. / Wu D., Wei C. // Heart Fail Rev - 2024. - Vol. 29. - №2. - p. 511–521.
49. Palladini G. Diagnosis and Treatment of AL Amyloidosis. / Palladini G., Milani P. // Drugs - 2023. - Vol. 83. - №3. - p. 203–216.
50. Zvida-Bloch T. The molecular landscape of AL amyloidosis. / Zvida-Bloch T., Muchtar E., Dispenzieri A. [et al.] // Br J Haematol - 2025. - Vol.206. - №5. - p. 1297–1311.
51. Ikura H. Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. / Ikura H., Endo J., Kitakata H. [et al.] // Int J Mol Sci - 2022. - Vol. 23. - №11. - p: 6336.
52. Nakano T. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Impact of Transthyretin Amyloid Deposition in Myocardium on Cardiac Morphology and Function. / Nakano T., Onoue K., Terada C. // J Pers Med - 2022. - Vol.12. - №5. - p: 792.

53. Tana M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cardiac Amyloidosis in the Aging Heart. / Tana M., Piccinini R., Moffa L. [et al.] // *Int J Mol Sci* - 2024. - Vol. 25. - №21. - p: 11519.
54. Gertz M.A. Cardiac Amyloidosis. / Gertz M.A. // *Heart Fail Clin* - 2022. - Vol. 18. - №3. - p. 479–488.
55. Gioia G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy among patients with heart failure and preserved ejection fraction: the AMY score. / Gioia G., Schrutka L., Jozwiak-Nozdrzykowska J. [et al.] // *ESC Heart Fail* - 2024. - Vol. 11. - №4. - p. 2172–2181.
56. Mushtaq A. Cardiac Amyloidosis Mimicking Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Evaluating Self-Reported Red Flags in Routine Clinical Practice. / Mushtaq A., Faiz A., Tiwana N.I. [et al.] // *Cureus* - 2025. - Vol. 17. - №8. - p. e90659.
57. Aimo A. Valvular heart disease in patients with cardiac amyloidosis. / Aimo A., Camerini L., Fabiani I. [et al.] // *Heart Fail Rev* - 2024. - Vol. 29. - №1. - p. 65–77.
58. Dona C. Unveiling Cardiac Amyloidosis, its Characteristics, and Outcomes Among Patients With MR Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge MV Repair. / Dona C., Nitsche C., Koschutnik M. [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv* - 2022. - Vol. 15. - №17. - p. 1748–1758.
59. Fagot J. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with cardiac amyloidosis. / Fagot J., Lavie-Badie Y., Blanchard V. [et al.] // *ESC Heart Fail* - 2021. - Vol. 8. - №1. - p. 438–446.
60. Ежикова М.В. Амилоидная транстиретиновая кардиомиопатия как причина аортального стеноза. / Ежикова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В. [и др.] // *Кардиология*. – 2025. – Т.65. - №2. - С:69–76.
61. Pesko G. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. / Pesko G., Jenei Z., Varga G. [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound* - 2019. - Vol. 17. - №1. - p. 32.
62. Castano A. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. / Castano A., Narotsky D.L., Hamid N. [et al.] // *Eur Heart J* - 2017. - Vol. 38. - №38. - p. 2879–2887.
63. Treibel T.A. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. / Treibel T.A., Fontana M., Gilbertson J.A. [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging* - 2016. - Vol. 9. - №8. - p: e005066.
64. Holcman K. Management of Arrhythmias and Conduction Disorders in Amyloid Cardiomyopathy. / Holcman K., Zabek A., Boczar K. [et al.] // *J Clin Med* - 2024. - Vol. 13. - №11. - p:3088.
65. Cappelli F. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. / Cappelli F., Vignini E., Martone R. [et al.] // *Circ Heart Fail* - 2020. - Vol. 13. - №3. - p. e006619.

66. Bazoukis G. Atrial fibrillation in the setting of cardiac amyloidosis - A review of the literature. / Bazoukis G., Saplaouras A., Efthymiou P. [et al.] // J Cardiol - 2024. - Vol. 84. - №3. - p. 155–160.
67. Miyamoto M. Prevalence and Treatment of Arrhythmias in Patients With Transthyretin and Light-Chain Cardiac Amyloidosis. / Miyamoto M., Nakamura K., Nakagawa K. [et al.] // Circ Rep - 2023. - Vol. 5. - №7. - p. 298–305.
68. Papathanasiou M. Clinical features and predictors of atrial fibrillation in patients with light-chain or transthyretin cardiac amyloidosis. / Papathanasiou M., Jakstaite A., Oubari S. [et al.] // ESC Heart Fail - 2022. - Vol. 9. - №3. - p. 1740–1748.
69. Jamal S. Clinical Outcomes and Disease Burden in Amyloidosis Patients with and Without Atrial Fibrillation-Insight from the National Inpatient Sample Database. / Jamal S., Kichloo A., Bailey B. [et al.] // J Innov Card Rhythm Manag - 2021. - Vol. 12. - №6. - p. 4542–4549.
70. Martinez-Naharro A. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. / Martinez-Naharro A., Gonzalez-Lopez E., Corovic A. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 2019. - Vol. 73. - №13. - p. 1733–1734.
71. Giancaterino S. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. / Giancaterino S., Urey M.A., Darden D, [et al.] // JACC Clin Electrophysiol - 2020. - Vol. 6. - №4. - p. 351–361.
72. Palladini G. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. / Palladini G., Malamani G., Co F. [et al.]. Pacing Clin Electrophysiol - 2001. - Vol. 24. - №8 Pt 1. - p. 1228–33.
73. Goldsmith Y.B. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring. / Goldsmith Y.B., Liu J., Chou J. [et al.] // Am J Cardiol - 2009. - Vol. 104. - №7. - p. 990–4.
74. Varr B.C. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. / Varr B.C., Zarafshar S., Coakley T. [et al.]. // Heart Rhythm - 2014. - Vol. 11. - №1. - p. 158–62.
75. Lopez J. Impact of cardiac conduction disease in patients with cardiac amyloidosis: A national retrospective cohort study. / Lopez J., Duarte G., Mark J.D. [et al.] // Int J Cardiol - 2024. - Vol. 417. - p. 132468.
76. Thomas P.K. Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. / Thomas P.K., King R.H. // Brain - 1974. - Vol. 97. - №2. - p. 395–406.
77. Chompoopong P. Amyloid Neuropathy: From Pathophysiology to Treatment in Light-Chain Amyloidosis and Hereditary Transthyretin Amyloidosis. / Chompoopong P., Mauermann M.L., Siddiqi H. [et al.] // Ann Neurol - 2024. - Vol. 96. - №3. - p. 423–440.

78. Nativi-Nicolau J.N. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. / Nativi-Nicolau J.N., Karam C., Khella S. [et al.] // *Heart Fail Rev* - 2022. - Vol. 27. - №3. - p. 785–793.
79. Adams D. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. / Adams D., Ando Y., Beirao J.M. [et al.] // *J Neurol* - 2021. - Vol. 268. - №6. - p. 2109–2122.
80. Kaku M. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. / Kaku M., Berk J.L. // *Semin Neurol* - 2019. - Vol. 39. - №5. - p. 578–588.
81. Sood R.F. Diagnosing Systemic Amyloidosis Presenting as Carpal Tunnel Syndrome: A Risk Nomogram to Guide Biopsy at Time of Carpal Tunnel Release. / Sood R.F., Kamenko S., McCreary E. [et al.] // *J Bone Joint Surg Am* - 2021. - Vol. 103. - №14. - p. 1284–1294.
82. Gannon N.P. Results of Implementation of Amyloidosis Screening for Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. / Gannon N.P., Ward C.M. // *J Hand Surg Am* - 2024. - Vol. 49. - №7. - p. 675–680.
83. Sood R.F. Risk of Amyloidosis and Heart Failure Among Patients Undergoing Surgery for Trigger Digit or Carpal Tunnel Syndrome: A Nationwide Cohort Study With Implications for Screening. / Sood, R.F., Lipira A.B. // *J Hand Surg Am* - 2022. - Vol. 47. - №6. - p. 517–525 e4.
84. Kwon S. Generalised autonomic failure as a prognostic factor in systemic light-chain (AL) amyloidosis. / Kwon S., Jeong W.K., Park J. [et al.] // *Amyloid* - 2022. - Vol. 29. - №4. - p. 263–269.
85. Dohrn M.F. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. / Dohrn M.F., Rocken C., Bleecker J.L.D. [et al.] // *J Neurol* - 2013. - Vol. 260. - №12. - p. 3093–108.
86. Dember L.M. Amyloidosis-associated kidney disease. / Dember L.M. // *J Am Soc Nephrol* - 2006. - Vol. 17. - №12. - p. 3458–71.
87. Feitosa V.A. Renal amyloidosis: a new time for a complete diagnosis. / Feitosa V.A., Neves P.D.M.M., Jorge L.B. [et al.] // *Braz J Med Biol Res* - 2022. - Vol. 55. - p. e12284.
88. Ozawa M. Long-term prognosis of AL and AA renal amyloidosis: a Japanese single-center experience. / Ozawa M., Komatsuda A., Ohtani H. [et al.] // *Clin Exp Nephrol* - 2017. - Vol. 21. - №2. - p. 212–227.
89. Dimopoulos M.A. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. [et al.] // *J Clin Oncol* - 2016. - Vol. 34. - №13. - p. 1544–57.
90. Nakov R. Recommendations for the diagnosis and management of transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestations. / Nakov R., Suhr O.B., Ianiro G. [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol* - 2021. - Vol. 33. - №5. - p. 613–622.

91. Talar-Wojnarowska R. Intestinal amyloidosis: Clinical manifestations and diagnostic challenge. / Talar-Wojnarowska R., Jamroziak K. // *Adv Clin Exp Med* - 2021. - Vol. 30. - №5. - p. 563–570.
92. Geller H.I. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. / Geller H.I., Singh A., Alexander K.M. [et al.] // *JAMA* - 2017. - Vol. 318. - №10. - p. 962–963.
93. Cappelli F., Tenosynovial complications identify TTR cardiac amyloidosis among patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype./ Cappelli F., Zampieri M., Fumagalli C. [et al.] // *J Intern Med* - 2021. - Vol. 289. - №6. - p. 831–839.
94. Formiga F. Musculoskeletal co-morbidities in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review. / Formiga F., Baeza L.S., Chivite D. [et al.] // *ESC Heart Fail* - 2024. - Vol. 11. - №2. - p. 662–671.
95. Wang S. Clinical Profile and Prognosis of Hereditary Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Single-Center Study in South China. / Wang S., Peng W., Pang M. [et al.] // *Front Cardiovasc Med* - 2022. Vol. 9. - p. 900313.
96. Papagianni A. Clinical and apparative investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. / Papagianni A., Ihne S., Zeller D. [et al.] // *Amyloid* - 2022. - Vol. 29. - №1. - p. 14–22.
97. Nakagawa M. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. / Nakagawa M., Sekijima Y., Yazaki M. [et al.] // *Amyloid* - 2016. - Vol. 23. - №1. - p. 58–63.
98. Milani P. Light Chain Amyloidosis. / Milani P., Merlini G., Palladini G. // *Mediterr J Hematol Infect Dis* - 2018. - Vol. 10. - №1. - p. e2018022.
99. Vaxman I. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. / Vaxman I., Gertz M. // *Acta Haematol* - 2020. - Vol. 143. - №4. - p. 304–311.
100. Jung J.H. Bullous skin lesions in a patient with end-stage renal disease combined with myeloma and primary amyloidosis. / Jung J.H. // *Kidney Res Clin Prac* - 2016. - Vol. 35. - №4. - p. 263–264.
101. Agheli A. Response of hemorrhagic bullous skin lesions of the breast secondary to primary systemic amyloidosis to a five-drug combination chemotherapy: a case report and review of the literature. / Agheli A., Becker M., Becker G. [et al.] // *Exp Hematol Oncol* - 2012. - Vol.1. - №1. - p. 19.
102. Lavorato F.G. Primary systemic amyloidosis, acquired cutis laxa and cutaneous mucinosis in a patient with multiple myeloma. / Lavorato F.G., Alves M.F.G.S, Maceira J.M.P. [et al.] // *An Bras Dermatol* - 2013. - Vol. 88. - 6 Suppl 1. - p. 32–5.

103. Yilmaz A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). / Yilmaz A., Bauersachs, Bengel F. // Clin Res Cardiol - 2021. - Vol. 110. - №4. - p. 479–506.
104. De Michieli L. Cardiac Troponin in Patients With Light Chain and Transthyretin Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. / De Michieli L., Cipriani A., Iliceto S. [et al.] // JACC CardioOncol - 2024. - Vol. 6. - №1. - p. 1–15.
105. Lalario A. Clinical Use of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. / Lalario A., Saro R., Sinagra G. [et al.] // Heart Fail Clin - 2024. - Vol. 20. - №3. - p. 283–294.
106. Singh A. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis: is it already on the verge of obsolescence? / Singh A., Falk R.H. // Eur Heart J - 2018. - Vol. 39. - №30. - p. 2807–2809.
107. Nitsche C. Expansion of the National Amyloidosis Centre staging system to detect early mortality in transthyretin cardiac amyloidosis. / Nitsche C., Ioannou A., Patel R.K. [et al.] // Eur J Heart Fail - 2024. - Vol. 26. - №9. - p. 2008–2012.
108. Muchtar E. Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. / Muchtar E., Kumar S.K., Gertz M.A. [et al.] // Blood - 2019. - Vol. 133. - №7. - p. 763–766.
109. Kumar S. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. / Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. [et al.] // J Clin Oncol - 2012. - Vol. 30. - №9. - p. 989–995.
110. Teresi L. Electrocardiographic Patterns and Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: From Diagnosis to Therapeutic Management-A Narrative Review. / Teresi L., Trimarchi G., Liotta P. [et al.] // J Clin Med - 2024. - Vol. 13. - №18. - p. 5588.
111. Bernreiter M. Cardiac amyloidosis; electrocardiographic findings. / Bernreiter M. // Am J Cardiol, 1958. - Vol. 1. - №5. - p. 644–7.
112. Duca F. Amyloid Burden Correlates with Electrocardiographic Findings in Patients with Cardiac Amyloidosis-Insights from Histology and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. / Duca F., Retzl R., Kronberger C. [et al.] // J Clin Med - 2024. - Vol. 13. - №2. - p. 368.
113. Liang S. Advance of echocardiography in cardiac amyloidosis. / Liang S., Liu Z., Li Q. [et al.] // Heart Fail Rev - 2023 - Vol. 28. - №6. - p. 1345–1356.
114. Kafil T.S. Advances in echocardiography for cardiac amyloidosis and restrictive cardiomyopathies. / Kafil T.S., Canova T.J., Wang M.K.M. [et al.] // Curr Opin Cardiol - 2026. - Vol. 41. - №1. - p. 50–59.
115. Martinez-Naharro A. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. / Martinez-Naharro A., Baksi A.J., Hawkins P.N. [et al.] // Nat Rev Cardiol - 2020. - Vol. 17. - №7. - p. 413–426.
116. Dorbala S. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic

- Criteria and Appropriate Utilization. / Dorbala S., Ando Y., Bokhari A. [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging* - 2021. - Vol. 14. - №7. - p. e000030.
117. Klein A.L. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. / Klein A.L., Hatle L.K., Burstow D.J. [et al.] // *J Am Coll Cardiol* - 1989. - Vol. 13. - №5. - p. 1017–26.
118. Nagueh S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr* - 2016. - Vol. 29. - №4. - p. 277–314.
119. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. / Tanaka H. // *J Echocardiogr* - 2021. - Vol.19. - №2. - p. 71–79.
120. Bravo P.E. Relative Apical Sparing of Myocardial Longitudinal Strain Is Explained by Regional Differences in Total Amyloid Mass Rather Than the Proportion of Amyloid Deposits. / Bravo P.E., Fujikura K., Kijewski M.F. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2019. - Vol. 12. - 7 Pt 1. - p. 1165–1173.
121. Sivapathan S. Alterations in multi-layer strain in AL amyloidosis. / Sivapathan S., Geenty P., Deshmukh T. [et al.] // *Amyloid* - 2022. - Vol. 29. - №2. - p. 128–136.
122. Ternacle J. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. / Ternacle J., Bodez D., Guellich A. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2016. - Vol. 9. - №2. - p. 126–38.
123. Bui Q.M. Apical Sparing Strain Pattern in Danon Disease: Insights From a Global Registry. / Bui Q.M., Hong K.N., Kraushaar M. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2020. - Vol. 13. - №12. - p. 2689–2691.
124. Suwalski P. Apical sparing on speckle tracking in Morbus Fabry. / Suwalski P., Klingel K., Landmesser U. [et al.] // *Eur Heart J* - 2020. - Vol. 41. - №36. - p. 3486.
125. Singh V. Reduced Diagnostic Accuracy of Apical-Sparing Strain Abnormality for Cardiac Amyloidosis in Patients with Chronic Kidney Disease. / Singh V., Soman P., Malhotra S. // *J Am Soc Echocardiogr* - 2020. - Vol. 33. - №7. - p. 913–916.
126. Puntmann V.O. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. / Puntmann V.O., Peker E., Chandrasekhar Y. [et al.] // *Circ Res* - 2016. - Vol. 119. - №2. - p. 277–99.
127. Maceira A.M. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. / Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. [et al.] // *Circulation* 2005. - Vol. 111. - №2. - p. 186–93.
128. Fontana M. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. / Fontana M., Banyersad S.M., Treibel T.A. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2014. - Vol. 7. - №2. - p. 157–65.
129. Karamitsos T.D. T1 mapping and amyloid cardiomyopathy: how much better can it get? / Karamitsos T.D., Neubauer S. // *Eur Heart J* - 2015. - Vol. 36. - № 4. - p. 203–5.

130. Moon J.C. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. / Moon J.C., Messroghli D.R., Kellman P. [et al.] // J Cardiovasc Magn Reson - 2013. - Vol. 15. - №1. - p. 92.
131. Pellikka P.A. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. / Pellikka P.A., Holmes Jr D.R., Edwards W.D. [et al.] // Arch Intern Med - 1988. - Vol. 148. - №3. - p. 662–6.
132. Kittleson M.M. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. / Kittleson M.M., Maurer M.S., Ambardekar A.V. [et al.] // Circulation - 2020. - Vol. 142. - №1. - p. e7–e22.
133. Quarta C.C. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. / Quarta C.C., Gonzalez-Lopez E., Gilbertson J.A. [et al.] // Eur Heart J - 2017. - Vol. 38. - №24. - p. 1905–1908.
134. Maurer M.S. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. / Maurer M.S., Elliott P., Comenzo R. [et al.] // Circulation - 2017. - Vol. 135. - №14. - p. 1357–1377.
135. Fine N.M. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. / Fine N.M., Arruda-Olson A.M., Dispenzieri A. [et al.] // Am J Cardiol - 2014. - Vol. 113. - №10. - p. 1723–7.
136. Musetti V. Cardiac Amyloidosis: Role of the Endomyocardial Biopsy. / Musetti V., Freco F., Aimo A. [et al.] // Heart Fail Clin - 2024. - Vol. 20. - 3S. - p. e23–e31.
137. Gillmore J.D. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. / Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H. [et al.] // Circulation - 2016. - Vol. 133. - №24. - p. 2404–12.
138. Hutt D.F. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. / Hutt D.F., Quigley A., Page J. [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging - 2014. - Vol.15. - №11. - p. 1289–98.
139. Bach-Gansmo T. Myocardial uptake of bone scintigraphic agents associated with increased pulmonary uptake. / Bach-Gansmo T., Wien T.N., Londalen A [et al.] // Clin Physiol Funct Imaging - 2016. - Vol. 36. - №3. - p. 237–41.
140. Malka N. Extracardiac soft tissue uptake, evidenced on early (99m)Tc-HMDP SPECT/CT, helps typing cardiac amyloidosis and demonstrates high prognostic value. / Malka N., Abulizi M., Kharoubi M. [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging - 2020. - Vol.47. - №10. - p. 2396–2406.
141. Rapezzi C. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. / Rapezzi C., Gagliardi C., Milandri A. // J Nucl Cardiol - 2019. - Vol. 26. - №5. - p. 1638–1641.
142. Miller E.J. Radiopharmaceutical supply disruptions and the use of (99m)Tc-hydroxymethylene diphosphonate as an alternative to (99m)Tc-pyrophosphate for the diagnosis

- of transthyretin cardiac amyloidosis: An ASNC Information Statement. / Miller E.J., Campisi R., Shah N.R. [et al.] // J Nucl Cardiol - 2022. - Vol. 29. - №5. - p. 2748–2760.
143. Bokhari S. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. / Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T [et al.] // Circ Cardiovasc Imaging - 2013. - Vol. 6. - №2. - p. 195–201.
144. Аншелес А.А. Сцинтиграфия миокарда с (99m)Тс-пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования. / Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В. [и др.] // Терапевтический Архив - 2022. - Т. 94. - №4. - С. 530–537.
145. Rapezzi C. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. / Rapezzi C., Aimo A., Serenelli M. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 2022. - Vol. 79. - №13. - p. 1288–1303.
146. Perugini E. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. / Perugini E., Guidalotti p.L., Salvi F. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 2005. - Vol. 46. - №6. - p. 1076–84.
147. Henzlova M.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. / Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J. [et al.] // J Nucl Cardiol - 2016. - Vol. 23. - №3. - p. 606–39.
148. Rauf M.U. Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. / Rauf M.U., Hawkins P.N., Cappelli F. [et al.] // Eur Heart J - 2023. - Vol. 44. - №24. - p. 2187–2198.
149. Ahluwalia N. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy imaging for transthyretin cardiac amyloidosis: systematic review and meta-analysis. / Ahluwalia N., Roshankar G., Draycott L. [et al.] // J Nucl Cardiol - 2023. - Vol. 30. - №6. - p. 2464–2476.
150. Thelander U. Cardiac microcalcifications in transthyretin (ATTR) amyloidosis. / Thelander U., Westermark G.T., Antoni G. [et al.] // Int J Cardiol - 2022. - Vol. 352. - p. 84–91.
151. Stats M.A. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. / Stats, M.A. Stone J.R. // Cardiovasc Pathol - 2016. - Vol. 25. - №5. - p. 413–7.
152. Kristen A.V. Cardiac Amyloid Load: A Prognostic and Predictive Biomarker in Patients With Light-Chain Amyloidosis. / Kristen A.V., Brokbals E., Aus dem Siepen F. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 2016. - Vol. 68. - №1. - p. 13–24.
153. Lachmann H.J. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. / Lachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E. [et al.] // N Engl J Med - 2002. - Vol. 346. - №23. - p. 1786–91.
154. Kyle R.A. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. / Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. [et al.] // N Engl J Med - 2006. - Vol. 354. - №13. - p. 1362–9.

155. Vrana J.A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. / Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. [et al.] // *Blood* - 2009. - Vol. 114. - №24. - p. 4957–9.
156. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). / Tepper D. [et al.] // *Congest Heart Fail* - 1999. - Vol. 5. - №4. - p. 184–185.
157. Packer M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. / Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. [et al.] // *N Engl J Med* - 2001. - Vol. 344. - №22. - p. 1651–8.
158. Salim Y. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. / Salim Y., Pitt B., Davis C.E. [et al.] // *N Engl J Med* - 1991. - Vol. 325. - №5. - p. 293–302.
159. Solomon S.D. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. / Solomon S.D., Wang D., Finn P. [et al.] // *Circulation* - 2004. - Vol. 110. - №15. - p. 2180–3.
160. Pitt B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. / Pitt B., Zannad F., Remme W.J. [et al.] // *N Engl J Med* - 1999. - Vol. 341 - №10. - p. 709–17.
161. Zannad F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. / Zannad F., McMurray J.V., Krum H [et al.] // *N Engl J Med* - 2011. - Vol. 364. - №1. - p. 11–21.
162. Cleland J.G.F. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. / Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D. [et al.] // *Eur Heart J* - 2018. - Vol. 39. - №1. - p. 26–35.
163. Shen L. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. / Shen L., Jhund P.S., Petrie M.C. [et al.] // *N Engl J Med* - 2017. - Vol. 377. - №1. - p. 41–51.
164. Tini G. Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis: an Italian nationwide survey. / Tini G., Cappelli F., Biagini E. [et al.] // *ESC Heart Fail* - 2021. - Vol. 8. №4. - p. 3369–3374.
165. Aimo A. Safety and Tolerability of Neurohormonal Antagonism in Cardiac Amyloidosis. / Aimo A., Vergaro G., Castiglione V. [et al.] // *Eur J Intern Med* - Vol. - 2020. - Vol. 80. - p. 66–72.
166. Ioannou A. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. / Ioannou A., Massa P., Patel R.K. [et al.] // *Eur Heart J* - 2023 - Vol. 44. - №31. - p. 2893–2907.
167. Dobner S. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. / Dobner S., Bernhard B., Asatryan B. [et al.] // *ESC Heart Fail* - 2023. - Vol. 10. - №1. - p. 397–404.

168. Steinhardt M.J. Safety and Tolerability of SGLT2 Inhibitors in Cardiac Amyloidosis-A Clinical Feasibility Study. / Steinhardt M.J., Cejka V., Chen M. [et al.] // J Clin Med - 2024. - Vol. 13. - №1. - p: 283.
169. Pillai A. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults With Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Single-Center Retrospective Cohort Study. / Pillai A., Riaz S., Arora S. [et al.] // Cureus -2024. - Vol.16. - №10. - p. e72725.
170. Жиров И.В. Амилоидоз сердца: консенсус Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). / Жиров И.В., Насонова С.Н., Моисеева О.М. [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал – 2025. – Т.4. - С:6-39.
171. Ruberg F.L. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. / Ruberg F.L., Maurer M.S. // JAMA - 2024. - Vol. 331. - №9. - p. 778–791.
172. Maurer M.S. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. / Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. [et al.] // N Engl J Med - 2018. - Vol. 379. - №11. - p. 1007–1016.
173. Damy T. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. / Damy T., Garcia-Pavia P., Hanna M. [et al.] // Eur J Heart Fail - 2021. - Vol. 23. - №2. - p. 277–285.
174. Gillmore J.D. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. / Gillmore J.D., Judge D.P., Cappelli F. [et al.] // N Engl J Med - 2024. - Vol. 390. - №2. - p. 132–142.
175. Maurer M.S. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. / Maurer M.S., Kale P., Fontana M. [et al.] // N Engl J Med - 2023. - Vol. 389. - №17. - p. 1553–1565.
176. Fontana M. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. / Fontana M., Berk J.L., Gillmore J.D. [et al.] // N Engl J Med - 2025. - Vol. 392. - №1. - p. 33–44.
177. Conceicao I. Switching from inotersen to eplontersen in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: analysis from NEURO-TTTransform. / Conceicao I., Berk J.L., Weiler M. [et al.] // J Neurol - 2024. - Vol. 271. - №10. - p. 6655–6666.
178. Coelho T. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. / Coelho T., Marques Jr W., Dasgupta N.R. [et al.] // JAMA - 2023. - Vol. 330. - №15. - p. 1448–1458.
179. Garcia-Pavia P. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. / Garcia-Pavia P., Aus dem Piepen F., Donal E. [et al.] // N Engl J Med - 2023. - Vol. 389. - №3. - p. 239–250.
180. Gillmore J.D. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. / Gillmore J.D., Gane E., Taubel J. [et al.] // N Engl J Med - 2021. - Vol. 385. - №6. - p. 493–502.

181. Kotit S. Lessons from the first-in-human in vivo CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. / Kotit S. // *Glob Cardiol Sci Pract* - 2023. - Vol. 2023. - №1. - p. e202304.
182. Wechalekar A.D. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. / Wechalekar A.D., Cibeira M.T., Gibbs S.D. [et al.] // *Amyloid* - 2023. - Vol. 30. - №1. - p. 3–17.
183. Sanchorawala V. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. / Sanchorawala V., Boccadoro. M., Gertz M, [et al.] // *Amyloid* - 2022. - Vol. 29. - №1. - p. 1–7.
184. Kastritis E. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. / Kastritis E., Leleu X., Arnulf B. [et al.] // *J Clin Oncol* - 2020. - Vol. 38. - №28. - p. 3252–3260.
185. Oliva L. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. / Oliva L., Orfanelli U., Resnati M. [et al.] // *Blood* - 2017. - Vol. 129. - №15. - p. 2132–2142.
186. Manwani R. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. / Manwani R., Cohen O., Sharpley F. [et al.] // *Blood* - 2019. - Vol. 134. - №25. - p. 2271–2280.
187. Palladini G. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. / Palladini G., Sachchitthanantham S., Milani P. [et al.] // *Blood* - 2015. - Vol. 126. - №5. - p. 612–5.
188. Mikhael J.R. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. / Mikhael J.R., Schuster S.R., Jimenez-Zepeda V.H. [et al.] // *Blood* - 2012. - Vol. 119. - №19. - p. 4391–4.
189. Palladini G. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. / Palladini G., Kastritis E.m Maurer M.S. [et al.] // *Blood* - 2020. - Vol. 136. - №1. - p. 71–80.
190. Hungria V. Real-world data on the use of subcutaneous daratumumab plus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. / Hungria V., Moura F.L., Costa A. [et al.] // *Ann Hematol* - 2025. - Vol. 104. - №5. - p. 2787–2798.
191. 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.
192. 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.

193. Шляхто Е.В. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. / Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. - №10. - С:5593.

194. Hamza I. Echocardiographic Phenotypic Differences Between Light-Chain and Transthyretin Cardiac Amyloid and Relation to Outcome. / Hamza I., Bavishi S., Massad F. [et al.] // J Am Soc Echocardiogr - 2025. - Vol. 38. - №12. - p. 1146–1158.

195. Stern L.K. The Cardiac Amyloidosis Registry Study (CARS): Rationale, Design and Methodology. / Stern L.K., Grodin J.L., Maurer M.S. [et al.] // J Card Fail - 2024. - Vol. 30. - №5. - p. 669–678.

196. Chamling B. A compartment-based myocardial density approach helps to solve the native T1 vs. ECV paradox in cardiac amyloidosis. / Chamling B., Bietenbeck M.m Drakos S. [et al.] // Sci Rep - 2022. - Vol. 12. - №1. - p. 21755.

197. Baschong A. Cardiac amyloidosis in a Swiss autopsy cohort - distribution and clinical relevance. / Baschong A., Ersozlu S., Ruschitzka F. [et al.] // Swiss Med Wkly - 2025. - Vol. 155. - p. 4541.

198. Lane T. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. / Lane T., Fontana M., Martinez-Navarro A. [et al.] // Circulation - 2019. - Vol. 140. - №1. - p. 16–26.

199. Connors L.H. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. / Connors L.H., Sam F., Skinner M. [et al.] // Circulation - 2016. - Vol. 133. - №3. - p. 282–90.

200. Bishop E. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. / Bishop E., Brown E.E., Fajardo J. [et al.] // Amyloid - 2018. - Vol. 25. - №3. - p. 174–179.

201. He S. Clinical characteristics and prognosis of Chinese patients with hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy. / He S., Tian Z., Guan H. [et al.] // Orphanet J Rare Dis - 2019. - Vol. 14. - №1. - p. 251.

202. Izumiya Y. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: Literature review and red-flag symptom clusters for each cardiology specialty. / Izumiya Y., Kubo T., Endo J. [et al.] // ESC Heart Fail - 2025. - Vol. 12. - №2. - p. 955–967.

203. Hopson M.B. Impact of light chain isotype on clinical features and outcomes in systemic AL amyloidosis. / Hopson M.B., Bhutani D., Sarkaria S. [et al.] // Leuk Lymphoma - 2022. - Vol. 63. - №9. - p. 2109–2113.

204. Huang X. The clinical features and outcomes of systemic AL amyloidosis: a cohort of 231 Chinese patients. / Huang X., Wang Q., Jiang S. [et al.] // Clin Kidney J - 2015. - Vol.8. - №1. - p. 120–6.
205. Kokotis P. Involvement of small nerve fibres and autonomic nervous system in AL amyloidosis: comprehensive characteristics and clinical implications. / Kokotis P., Manios E., Schmelz M. [et al.] // Amyloid - 2020. - Vol. 27. - №2. - p. 103–110.
206. Palladini G. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. / Palladini G., Schonland S., Merlini G. [et al.] // Blood Cancer J - 2023. - Vol.13. - №1. - p. 19.
207. Ando Y. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. / Ando Y., Nakamura M., Araki S. // Arch Neurol - 2005. - Vol. 62. - №7. - p. 1057–62.
208. Stogbauer J. Neurological Examinations of Patients Initially Diagnosed With Wild-Type Transthyretin Amyloidosis (wtATTR). / Stogbauer J., Kampfner N., Kendermann I. [et al.] // Eur J Neurol - 2025. - Vol. 32. - №9. - p. e70353.
209. Sekijima Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. / Sekijima Y., Ueda M., Koike H. [et al.] // Orphanet J Rare Dis - 2018. - Vol. 13. - №1. - p. 6.
210. Moise C.G. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a case of multisystemic involvement and review of literature. / Moise C.G., Negroiu C.E., Mirea O. [et al.] // Rom J Morphol Embryol - 2025. - Vol. 66. - №2. - p. 279–289.
211. Leung N. 2024 Update on Classification, Etiology, and Typing of Renal Amyloidosis: A Review. / Leung N., Nasr S.H. // Am J Kidney Dis - 2024. - Vol. 84. - №3.: p. 361–373.
212. Gillmore J.D. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. / Gillmore J.D., Dam y T., Fontana M. [et al.] // Eur Heart J - 2018. - Vol. 39. - №30. - p. 2799–2806.
213. Obici L. Learning From Trials: Time to Look More Closely at the Kidneys in ATTR Amyloidosis? / Obici L., Mussinelli R., Palladini G. // JACC CardioOncol - 2024. - Vol.6. - №2. - p. 307–309.
214. Yu T.P. Cardiac amyloidosis: pathological classification and clinical analysis of 48 cases. / Yu T.P., Hou J., Yang Y.J. [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi - 2023 - Vol. 52. - №7. - p. 671–677.
215. Perfetto F. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. / Perfetto F., Bergesio, Grifony E. [et al.] // J Cardiovasc Med (Hagerstown) - 2016. - Vol.17. - №11. - p. 810–7.
216. Perfetto F. Circulating biomarkers in diagnosis and management of cardiac amyloidosis: a review for internist. / Perfetto F., Zampieri M., Fumagalli C. [et al.] // Intern Emerg Med - 2022. - Vol. 17. - №4. - p. 957–969.
217. Ma K.K. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from

- mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. / Ma K.K., Ogawa T., de Bold A.J. // J Mol Cell Cardiol - 2004. - Vol.36. - №4. - p. 505–13.
218. Shi J. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. / Shi J., Guan J., Brenner D.A. [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A - 2010. - Vol. 107. - №9. - p. 4188–93.
219. Brenner D.A. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. / Brenner D.A., Jain M., Pimentel D.R. [et al.] // Circ Res - 2004. - Vol. 94. - №8. - p. 1008–10.
220. Магомедова З.М. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике кардиомиопатий вследствие амилоидоза лёгких цепей и транстиретинового амилоидоза / Магомедова З.М., Никифорова Т.В., Щекочихин Д.Ю. [и др.] // Digital Diagnostics. - 2024. - Т. 5. - №4. - С. 668-681.
221. Dorbala S. Development of Imaging Endpoints for Clinical Trials in AL and ATTR Amyloidosis: Proceedings of the Amyloidosis Forum. / Dorbala S., Adigun R., Alexander K.M. // JACC Cardiovasc Imaging - 2025. - Vol. 18. - №5. - p. 602–617.
222. Cipriani A. Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. / Cipriani A., Michieli L.D., Porcari A. [et al.] // JACC CardioOncol - 2022. - Vol. 4. - №4. - p. 458–470.
223. Rapezzi C. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. / Rapezzi C., Merlini G., Quarta C.C. [et al.] // Circulation - 2009. - Vol.120. - №13. - p. 1203–12.
224. Zhao L. Clinical correlates and prognostic values of pseudoinfarction in cardiac light-chain amyloidosis. / Zhao L., Li J., Tian Z. [et al.] // J Cardiol - 2016. - Vol.68. - №5. - p. 426–430
225. Martini N. Electrocardiographic features and rhythm disorders in cardiac amyloidosis. / Martini N., Sinigiani G., Michieli L.D. [et al.] // Trends Cardiovasc Med - 2024. - Vol. 34. - №4. - p. 257–264.
226. Джигоева О.Н. Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров. / Джигоева О.Н. // Терапевтический Архив - 2023. - Т.95. - №1. - С. 96–102.
227. Al Hazzouri A. Navigating Diagnostic Ambiguities in Cardiac Amyloidosis: Insights from a Case with Delayed Diagnosis of AL Amyloidosis. / Al Hazzouri A., Daou R., Attieh P. [et al.] // Am J Case Rep - 2025. - Vol. 26. - p. e948092.
228. 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

229. Peters A.E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy among patients hospitalized for heart failure and performance of an adapted wild-type ATTR-CM machine learning model: Findings from GWTG-HF. / Peters A.E., Solomon N., Chriswell K. [et al.] // *Am Heart J* - 2023. - Vol.265. - p. 22–30.
230. Holt M.F. Transthyretin amyloid cardiomyopathy in aortic stenosis patients scheduled for transcatheter aortic valve implantation. / Holt M.F., Flo A., Kaya E. [et al.] // *ESC Heart Fail* - 2025. - Vol.12. - №4. - p. 2467–2476.
231. Sheikh A. Myocardial Amyloid Burden in Transthyretin Amyloidosis. / Sheikh A., Achten A., Aimo A. [et al.] // *J Am Coll Cardiol* - 2026. - Vol.87. - №5. - p. 505–518.
232. 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.
233. Aimo A. PET and Cardiac Amyloidosis: Which Possible Role? / Aimo A., Chen Y.F.F., Castiglione V. [et al.] // *PET Clin* - 2025. - Vol.20. - №3. - p. 367–377.
234. O J.H. Concomitant ATTR and AL Cardiac Amyloidosis With Matching 99m Tc-DPD Scintigraphy and 18 F-Flutemetamol PET/CT. / O J.H., Youn J., Han E.J. [et al.] // *Clin Nucl Med* - 2025. - Vol.50. - №5. - p. 460–461.
235. Clerc O.F. Cardiac Amyloid Quantification Using (124)I-Evuzamitide ((124)I-P5+14) Versus (18)F-Florbetapir: A Pilot PET/CT Study. / Clerc O.F., Cuddy S.A.M., Robertson M. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2023. - Vol.16. - №11. - p. 1419–1432.
236. Garcia-Pavia P. Monitoring Disease Progression in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. / Garcia-Pavia P., Witteles R.M., Damy T. [et al.] // *JACC Heart Fail* - 2026. - Vol. 14. - №1. - p. 102766.
237. Garcia-Pavia P., Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. / Garcia-Pavia P., Bengel F., Brito. D. [et al.] // *Eur J Heart Fail* - 2021. - Vol. 23. - №6. - p. 895–905.
238. Odouard S. Tafamidis Decreases Cardiac Uptake of (99m)Tc-HMDP in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. / Odouard S., Abulizi M., Kharoubi M. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2022. - Vol. 15. - №12. - p. 2149–2151.
239. Yu A.L. Tafamidis Treatment Decreases (99m)Tc-Pyrophosphate Uptake in Patients With Hereditary Ala97Ser Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. / Yu A.L., Chen Y., Tsai C. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging* - 2023. - Vol. 16. - №6. - p. 866–867.
240. Vilches S. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. / Vilches S., Fontana M., Gonzalez-Lopez E. [et al.] // *Eur J Heart Fail* - 2022. - Vol.24. - №8. - p. 1387–1396.

241. Kocher F. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. / Kocher F., Kaser F., Esxher F. [et al.] // ESC Heart Fail - 2020. - Vol.7. - №6. - p. 3919–3928.
242. Sperry B.W. Changing Patterns of Diagnosis and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Multicenter Cohort Study. / Sperry B.W., Masri A., Soman P. [et al.] // J Am Heart Assoc -2025. - Vol.14. - №23. - p. e042530.
243. Garcia-Pavia P. Survival in a Real-World Cohort of Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated With Tafamidis: An Analysis From the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). / Garcia-Pavia P., Kristen A.V., Drachman B. [et al.] // J Card Fail - 2025. - Vol. 31, - №3. - p. 525–533.
244. Khwaja J. New Validated Staging System for Light Chain (AL) Amyloidosis With Stage IIIC Defining Ultra-Poor Risk: AL International Staging System. / Khwaja J., Kirkwood A.A., Milani P. [et al.] // J Clin Oncol - 2026. - Vol.44. №4. - p. 311–320.
245. Lang F.M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: Analyses of short-term efficacy and safety. / Lang F.M., Teruya S., Weinsaft A. [et al.] // Eur J Heart Fail - 2024. - Vol.26. -№4. - p. 938–947.
246. Porcari A. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. / Porcari A., Cappelli F., Nitsche C. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 2024. - Vol.83. - №24. - p. 2411–2422.
247. Schwegel N. Impact of SGLT2-Inhibitor Therapy on Survival in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Analysis of a Prospective Registry Study. / Schwegel N., Toferer C., Zach D.K. [et al.] // J Clin Med - 2024. - Vol.13. - №19. - p: 5966.
248. Byer S.H. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. / Byer S.H., Sivamurugan A., Grewal U.S. [et al.] // Am J Cardiol - 2025. - Vol.243. - p. 15–18.
249. Karakasis P. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. / Karakasis P., Theofilis P., Patoulas D. [et al.] // Eur J Clin Invest - 2025. - Vol.55. - №6. - p. e14392.
250. Wu Q. Dapagliflozin protects against chronic heart failure in mice by inhibiting macrophage-mediated inflammation, independent of SGLT2. / Wu Q., Yao Q., Hu T. [et al.] // Cell Rep Med - 2023. - Vol.4. - №12. - p. 101334.
251. Zampieri M. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. / Zampieri M, Argirò A, Allinovi M // Intern Emerg Med. – 2022. – Vol. 17. - №4. – p:1243-1245.
252. Галявич А.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. / Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. [и др.] Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т.29. - №11. - С:61-62.

253. Персиянова-Дуброва А.Л. Шкала Борга в кардиореабилитации: методология и перспективы использования. / Персиянова-Дуброва А.Л., Матвеева И.Ф., Бубнова М.Г // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25. - №9. С:90-96.
254. Либис Р.А. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. / Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т // РМЖ. – 1999. – Т.2. - С:8.

Приложения

Приложение 1. Определение ФК ХСН на основании переносимости физических нагрузок и согласно дистанции Т6Х [Адаптировано из 252]

ФК ХСН	Переносимость физических нагрузок	Дистанция Т6Х, метров
I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил	426 - 550
II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением	301-425
III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.	151-300
IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности	<150

Приложение 2. Модифицированная шкала субъективной оценки выраженности одышки по Боргу [Адаптировано из 253]

Баллы	Интенсивность нагрузки
0	одышка отсутствует
0,5	очень-очень лёгкая
1	очень лёгкая
2	лёгкая
3	умеренная
4	несколько тяжёлая
5	тяжёлая
6	тяжёлая
7	очень тяжёлая
8	очень тяжёлая
9	очень-очень тяжёлая
10	максимальная

Приложение 3. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) [Адаптировано из 252]

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 – нет; 1 – при нагрузке; 2 – в покое	
Изменился ли вес за последнюю неделю	0 – нет; 1 - увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет; 1 -есть	
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально; 1 – с приподнятым головным концом (две и более подушки); 2 – плюс просыпается от удушья; 3 - сидя	
Набухшие шейные вены	0 – нет; 1 – лежа;	

	2 - стоя	
Хрипы в лёгких	0 – нет; 1 – нижние отделы (до 1/3); 2 – до лопаток (до 2/3); 3 – над всей поверхностью лёгких	
Наличие ритма галопа	0 – нет; 1 - есть	
Печень	0 – не увеличена; 1 – до 5 см; 2 – более 5 см	
Отёки	0 – пастозность; 2 – отёки; 3 - анасарка	
Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст.; 1 – 100-120 мм рт. ст.; 2 – менее 100 мм рт. ст.	
Итого		
0 баллов – отсутствие клинических признаков СН; I ФК – меньше или равно 3 баллам; II ФК – от 4 до 6 баллов; III ФК – от 7 до 9 баллов; IV ФК – больше 9 баллов		

Приложение 4. Миннесотский опросник качества жизни у больных с сердечной недостаточностью [Адаптировано из 254]

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

1	Отёков голеней и стоп	0	1	2	3	4	5
2	Необходимости отдыхать днём	0	1	2	3	4	5
3	Трудности подъёма по лестнице	0	1	2	3	4	5
4	Трудности работы по дому	0	1	2	3	4	5
5	Трудности с поездками вне дома	0	1	2	3	4	5
6	Нарушений ночного сна	0	1	2	3	4	5

7	Трудности общения с друзьями	0	1	2	3	4	5
8	Снижения заработка	0	1	2	3	4	5
9	Невозможность заниматься спортом, хобби	0	1	2	3	4	5
10	Сексуальных нарушений	0	1	2	3	4	5
11	Ограничений в диете	0	1	2	3	4	5
12	Чувства нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
13	Необходимости лежать в больнице	0	1	2	3	4	5
14	Чувства слабости, вялости	0	1	2	3	4	5
15	Необходимости платить за лечение	0	1	2	3	4	5
16	Побочных действий лекарств	0	1	2	3	4	5
17	Чувства обузы для родных	0	1	2	3	4	5
18	Чувства потери контроля за жизнью	0	1	2	3	4	5
19	Чувства беспокойства	0	1	2	3	4	5
20	Ухудшения внимания	0	1	2	3	4	5
21	Чувства депрессии	0	1	2	3	4	5

Варианты ответов:

0 – нет

1 – очень мало

2 – мало

3 – умеренно

4 – много

5 – очень много