ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Магомедова Зайнаб Магомедовна

Клинико-инструментальная диагностика поражения сердца при транстиретиновом и AL-амилоидозе

3.1.20. Кардиология
3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Щекочихин Дмитрий Юрьевич

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Синицын Валентин Евгеньевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1. Амилоидоз сердца: современное представление о проблеме 13
1.2. Эпидемиология и проблема гиподиагностики 14
1.3. Патогенез и морфологические особенности поражений миокарда 15
1.4. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике амилоидоза 22
1.5. Радиоизотопная диагностика в клинических алгоритмах исследования ATTR-амилоидоза 25
1.6. Современные алгоритмы диагностик 26
1.7. Нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований 27
1.8. Заключение к обзору литературы 28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 30
2.1. Источники данных и характер исследования 30
2.2. Критерии включения в анализ 32
2.2.1. Верификация диагноза амилоидоза сердца 33
2.3. Критерии невключения в анализ 34
2.4. Методы исследования 34
2.4.1. Клинические методы исследования 34
2.4.2. Лабораторные методы исследования 35
2.4.3. Электрокардиография 35
2.4.4. Эхокардиография 36
2.4.5. Магнитно-резонансная томография сердца 36
2.4.6. Радионуклидная диагностика 39
2.5. Статистическая обработка полученных данных 39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 41
3.1. Общая клинико-демографическая характеристика исследуемой выборки 41

3.2. Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей при AL-амилоидозе и ATTR-амилоидозе 42
3.2.1. Характеристика пациентов с гипертрофией миокарда без признаков кардиального амилоидоза 44
3.3. Сравнительный анализ электрокардиографических изменений при AL- и ATTR-амилоидозе 46
3.4. Эхокардиографические характеристики поражения миокарда 47
3.5. Морфофункциональные показатели по данным МРТ сердца 49
3.6. Характеристика паттернов позднего накопления гадолиния 52
3.7. Полуколичественная оценка LGE по шкале QALE 57
3.8. Анализ деформационных характеристик миокарда (strain-анализ) 58
3.9. Индекс ремоделирования левого желудочка 65
3.10. Корреляционный анализ клинико-инструментальных показателей 66
3.11. Разработка диагностических критериев дифференциации AL- и ATTR-амилоидоза и алгоритма диагностики 68
3.12. Клинические примеры 70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 93
ВЫВОДЫ 95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Амилоидоз сердца – одна из наиболее тяжелых причин инфильтративной кардиомиопатии, приводящая к развитию сердечной недостаточности, нарушений ритма и высокой смертности [65, 78]. Наиболее распространенными формами заболевания являются AL- и ATTR-амилоидоз сердца, которые имеют принципиально разные подходы к лечению и существенно различаются по прогнозу [65].

Ключевое значение имеет своевременная дифференциальная диагностика AL- и ATTR-амилоидоза сердца. При AL-амилоидозе раннее начало специфической терапии напрямую влияет на выживаемость пациентов, тогда как при ATTR-амилоидозе своевременная диагностика позволяет назначить патогенетическое лечение и замедлить прогрессирование заболевания [31, 62]. Однако клинические проявления различных подтипов амилоидоза во многом схожи, что нередко приводит к поздней диагностике.

В последние годы магнитно-резонансная томография сердца стала одним из ведущих методов диагностики амилоидоза благодаря возможности комплексной оценки структуры и тканевых характеристик миокарда. Вместе с тем диагностическая ценность отдельных МР-показателей при разграничении AL- и ATTR-амилоидоза изучена не полностью, а единые клинико-инструментальные алгоритмы дифференциальной диагностики в настоящее время отсутствуют [70, 110].

Разработка комплексного подхода, основанного на сочетанной оценке клинических данных и результатов магнитно-резонансной томографии сердца, позволит повысить точность дифференциальной диагностики основных подтипов амилоидоза сердца, что определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике амилоидоза сердца. F.L. Ruberg и J.L. Berk в 2012 г. систематизировали современные представления о патогенезе и клинических проявлениях заболевания. J.D. Gillmore и соавторы в 2016 г. разработали критерии не биопсийной диагностики ATTR-амилоидоза с использованием сцинтиграфии миокарда. Работы M. Fontana, A. Martinez-Naharro и соавторов продемонстрировали высокую диагностическую и прогностическую ценность магнитно-резонансной томографии сердца, включая оценку позднего накопления гадолиния, нативного Т1-картирования и внеклеточного объема (ECV).

Несмотря на это, большинство исследований посвящено диагностическим возможностям отдельных методов визуализации или отдельных МР-параметров. Возможности комплексной оценки клинических данных, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза изучены недостаточно. Ограничено число работ, посвященных анализу диагностической значимости полуколичественной оценки позднего накопления гадолиния (QALE), показателей ремоделирования левого желудочка и деформационных характеристик миокарда и предсердий.

Кроме того, отсутствуют унифицированные алгоритмы, основанные на комплексной оценке клинико-инструментальных показателей, позволяющие повысить точность дифференциальной диагностики основных подтипов амилоидоза сердца. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Улучшить диагностику AL- и ATTR-форм амилоидоза сердца за счет разработки алгоритма диагностики пациентов с подозрением на амилоидоз сердца

на основе комплексного анализа клинико-лабораторных данных и результатов мультимодальной визуализации с применением магнитно-резонансной томографии.

Для достижения цели исследования были сформированы следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ клинико-демографических и лабораторных характеристик пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом сердца;
2. Выявить дифференциально-диагностические признаки поражения миокарда при AL- и ATTR-амилоидозе сердца по данным электрокардиографии и эхокардиографии;
3. Оценить диагностическую значимость параметров МРТ сердца (включая методики LGE, QALE, показатели деформации миокарда) в разграничении AL- и ATTR-амилоидоза;
4. Разработать новую комплексную модель для дифференциальной диагностики типов амилоидоза сердца на основе клинико-инструментальных показателей с применением МРТ.

Научная новизна

Впервые на российской когорте пациентов выполнена комплексная сравнительная оценка клинических, лабораторных и инструментальных характеристик пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом сердца с использованием современных методов мультимодальной визуализации.

Впервые установлена диагностическая значимость магнитно-резонансных показателей, включая характер позднего накопления гадолиния, шкалу QALE, индекс ремоделирования левого желудочка и деформационные характеристики миокарда и предсердий, в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза сердца.

Определены наиболее информативные клинико-инструментальные предикторы ATTR-амилоидоза сердца и разработана модель его дифференциальной диагностики.

На основании комплексной оценки клинических данных и результатов мультимодальной визуализации разработан алгоритм диагностики пациентов с подозрением на амилоидоз сердца, позволяющий повысить точность дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о клинических и инструментальных особенностях AL- и ATTR-амилоидоза сердца. Полученные результаты уточняют диагностическую значимость клинических данных, эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда и магнитно-резонансной томографии сердца, а также отдельных МР-показателей в дифференциальной диагностике основных подтипов амилоидоза сердца.

Практическая значимость работы состоит в разработке клинико-инструментальной модели и алгоритма диагностики пациентов с подозрением на амилоидоз сердца, основанных на комплексной оценке клинических данных и результатов мультимодальной визуализации. Использование предложенного алгоритма позволяет повысить точность дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца и оптимизировать маршрутизацию пациентов для дальнейшей верификации диагноза и выбора лечебной тактики. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗМ» и используются в образовательном процессе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Выполнено одноцентровое ретроспективное исследование, проведенное на базе ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование были включены 193 пациента, обследованные по поводу предполагаемого амилоидоза сердца или гипертрофии миокарда. Учитывая редкую распространенность амилоидоза сердца, формирование выборки осуществлялось методом сплошного отбора с включением всех доступных пациентов, соответствовавших критериям исследования. По результатам комплексного обследования и верификации диагноза в основную группу вошли 38 пациентов с подтвержденным амилоидозом сердца.

В исследование были включены результаты комплексного клинико-инструментального обследования пациентов, включавшего анализ клинических данных, лабораторных показателей, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда с технеций-мечеными фосфатными соединениями и магнитно-резонансную томографию сердца с контрастным усилением.

Для анализа магнитно-резонансных изображений оценивали морфофункциональные параметры сердца, характер и распространенность позднего накопления гадолиния, рассчитывали шкалу QALE, показатели ремоделирования левого желудочка и деформационные характеристики миокарда методом Feature tracking.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием общепринятых методов медицинской статистики. Для определения наиболее информативных клинико-инструментальных предикторов и разработки модели дифференциальной диагностики применяли ROC-анализ, бинарную логистическую регрессию и методы многофакторного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. ATTR-амилоидоз сердца характеризуется более выраженным ремоделированием миокарда по сравнению с AL-амилоидозом, что проявляется увеличением толщины межжелудочковой перегородки 17,0 (16,0; 19,0) мм против 14,0 (12,8; 16,3) мм, p = 0,001, толщины задней стенки левого желудочка 15,5 (13,8; 17,0) мм против 13,0 (11,8; 14,0) мм, p = 0,007, массы миокарда левого желудочка 103,0 (84,5; 125,8) г против 74,5 (61,0; 87,8) г, p = 0,001, индекса объема левого предсердия 43,4 (38,8; 46,0) мл/м² против 35,9 (31,8; 39,0) мл/м², p = 0,006, а также более высокими значениями индекса ремоделирования левого желудочка 1,59 (1,45; 1,76) против 1,23 (1,08; 1,45), p < 0,001 и шкалы QALE 13,5 (13,0; 14,0) против 9,0 (2,0; 11,8), p = 0,00017.

2. Для ATTR-амилоидоза характерна более высокая частота трансмурального позднего накопления гадолиния 19,9% против 6,0%, p < 0,0001, большее количество сегментов с трансмуральным поражением 3 (2; 4) против 0 (0; 2), p = 0,0002, преимущественное вовлечение базального и среднего нижнебоковых сегментов левого желудочка (p = 0,002 и p = 0,00055 соответственно), а также более выраженное снижение деформационных характеристик предсердий, включая strain левого предсердия в четырехкамерной проекции 2,33 (-0,24; 6,52)% против 9,45 (6,55; 16,91)%, p = 0,001.

3. Наиболее информативными магнитно-резонансными критериями ATTR-амилоидоза сердца являются индекс ремоделирования левого желудочка ≥ 1,375 (AUC = 0,82), шкала QALE ≥ 13 (AUC = 0,86), наличие трансмурального позднего накопления контрастного препарата в базальном и среднем нижнебоковых сегментах левого желудочка, а также снижение strain левого предсердия в четырехкамерной проекции.

Комплексная оценка указанных параметров легла в основу разработанной диагностической модели и алгоритма дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца, обеспечивающих повышение точности неинвазивного типирования амилоидного поражения миокарда.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует направлениям исследований паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология, пунктов 4, 13, 18: № 4 «Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда», № 13 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией», № 18 «Патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями».

Диссертация соответствует направлениям исследований паспорта научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, пунктов 1, 3, 8: № 1 «Диагностика заболеваний с помощью методов лучевой диагностики», № 3 «Определение информативности диагностических симптомов и их сочетаний», № 8 «Комплексное применение различных направлений лучевой диагностики».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, использованием адекватных методов статистической обработки данных. Первичная медицинская документация проверена.

Апробация диссертации состоялась 17 июня 2026 года на совместном заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и кафедры лучевой диагностики и терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных научных мероприятиях, в том числе на ACC 2025 г. (Чикаго, США), ACC 2026 г. (Новый Орлеан, США), HFSA 2025 г. (Миннеаполис, США), SCMR 2026 г. (Рио-де-Жанейро, Бразилия), ASCI 2026 г.

(Сингапур), ECR 2025 г. (Вена, Австрия), KCR 2025 г. (Сеул, Республика Корея), а также на Российском национальном конгрессе кардиологов, Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Российском конгрессе рентгенологов и радиологов, Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше», XIII Международном конгрессе «Кардиоторакальная радиология» и научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Магомедовой Зайнаб Магомедовны на тему «Клинико-инструментальная диагностика поражения сердца при транстиретиновом и AL-амилоидозе» внедрены в лечебный процесс отделения магнитно-резонансной и компьютерной томографии Центра лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» (акт б/н от 28.04.2026 г.), а также в учебный процесс кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Неотложная кардиология» по направлению подготовки «Лечебное дело» (акт № 929 от 28.04.2026 г.).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы исследования, формулировании цели и задач, разработке дизайна исследования и методологии. Самостоятельно проведены ретроспективный анализ медицинской документации, формирование исследуемой выборки, сбор и систематизация клинических, лабораторных и инструментальных данных. Автором был выполнен анализ магнитно-резонансных исследований сердца, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, разработана клинико-инструментальная

модель дифференциальной диагностики и алгоритм диагностики пациентов с подозрением на амилоидоз сердца. Автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций и написании текста диссертации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 научных статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, главу, посвященную результатам собственных исследований, главу, посвященную обсуждению полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, и список литературы. Диссертация содержит 23 таблицы и 26 рисунков. Список литературы состоит из 153 научных публикаций, в том числе 29 отечественных и 124 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Амилоидоз сердца: современное представление о проблеме

Амилоидоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся внеклеточным отложением патологически свернутых белков с формированием нерастворимых амилоидных фибрилл и прогрессирующим нарушением структуры и функции поражённых органов. Вовлечение сердца является одним из наиболее неблагоприятных проявлений системного амилоидоза и в значительной степени определяет прогноз заболевания [2, 8, 18, 153].

Наиболее клинически значимыми формами амилоидоза, ассоциированными с поражением сердца, являются AL-амилоидоз (амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов) и ATTR-амилоидоз (транстиретиновый амилоидоз), включающий наследственный вариант (ATTRv) и форму дикого типа (ATTRwt) [12, 14, 66, 85]. Несмотря на сходство морфологического субстрата, данные формы существенно различаются по патогенезу, клиническому течению, прогнозу и подходам к лечению [36, 50, 52, 104].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2023) по диагностике и лечению кардиомиопатий, амилоидоз сердца относится к инфильтративным кардиомиопатиям и должен рассматриваться в качестве одной из основных причин необъяснимого утолщения стенок левого желудочка, особенно при наличии рестриктивного типа диастолической дисфункции, признаков сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и несоответствия между выраженностью гипертрофии миокарда и данными электрокардиографии [9, 32].

AL-амилоидоз развивается вследствие продукции патологических лёгких цепей иммуноглобулинов при плазмоклеточных дискразиях с последующим образованием амилоидных фибрилл и их отложением в тканях [133, 150]. Поражение сердца при данной форме характеризуется быстрым

прогрессированием сердечной недостаточности и высокой ранней летальностью при отсутствии своевременной терапии [80, 103].

В отличие от AL-формы, ATTR-амилоидоз обусловлен нарушением стабильности транстиретина и формированием амилоидных фибрилл из данного белка; при этом ATTRwt чаще диагностируется у пациентов пожилого возраста и может длительное время оставаться недиагностированным [151].

Актуальность проблемы сердечного амилоидоза обусловлена не только тяжестью клинического течения, но и расширением терапевтических возможностей. В последние годы доказана эффективность таргетной терапии при ATTR-амилоидозе (тафамидис), что делает раннюю диагностику принципиально важной для прогноза [136].

1.2. Эпидемиология и проблема гиподиагностики

Долгое время амилоидоз сердца рассматривался как редкое заболевание. Однако внедрение сцинтиграфии миокарда и современных методов визуализации привело к пересмотру представлений о его распространенности.

По данным аутопсийных исследований, признаки транстиретинового амилоидоза дикого типа выявляются у лиц старше 80 лет до 25% [74]. Среди пациентов пожилого возраста с тяжелым аортальным стенозом сопутствующий ATTR-амилоидоз диагностируется в 8–16% случаев [46, 151], а среди пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса частота ATTR-амилоидоза достигает 13% [151].

Заболеваемость AL-амилоидозом составляет 8–12 случаев на 1 миллион населения в год [88]. Поражение сердца выявляется приблизительно у половины пациентов уже на этапе установления диагноза и является основным фактором, определяющим прогноз заболевания. В отсутствие своевременной специфической терапии медиана выживаемости пациентов с клинически значимым поражением сердца составляет менее 6 месяцев [121]. Кроме того, до 20% пациентов уже при

первичном обращении относятся к группе крайне высокого риска вследствие выраженного кардиального вовлечения [118].

Несмотря на совершенствование методов диагностики, амилоидоз сердца по-прежнему характеризуется значительной гиподиагностикой. Это обусловлено неспецифичностью клинических проявлений и сходством заболевания с другими причинами гипертрофии миокарда, прежде всего артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией [66]. В связи с этим особое значение приобретает выявление «красных флагов» амилоидоза сердца – комплекса клинических, электрокардиографических и эхокардиографических признаков, позволяющих заподозрить заболевание на ранних этапах диагностического поиска [66, 146].

1.3. Патогенез и морфологические особенности поражений миокарда

Амилоидное поражение сердца развивается вследствие прогрессирующего накопления амилоидных фибрилл во внеклеточном пространстве миокарда. Отложение амилоида сопровождается расширением интерстициального пространства, увеличением толщины стенок желудочков без истинной гипертрофии кардиомиоцитов, повышением жесткости миокарда и нарушением его диастолического расслабления, что приводит к формированию рестриктивного типа кардиомиопатии [85].

Современные представления рассматривают амилоидную кардиомиопатию как системное поражение всех структур сердца. Помимо миокарда желудочков в патологический процесс вовлекаются предсердия, клапанный аппарат, проводящая система и коронарное микроциркуляторное русло.

Морфологическими проявлениями заболевания являются диффузная инфильтрация миокарда, утолщение межпредсердной перегородки, клапанных структур и стенок предсердий, а также наличие перикардиального выпота [122]. Именно эти изменения лежат в основе характерных признаков амилоидоза сердца при эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии [66].

Несмотря на сходство морфологического субстрата, механизмы повреждения миокарда при AL- и ATTR-амилоидозе имеют существенные различия. Для AL-амилоидоза характерно сочетание инфильтрации миокарда с прямым кардиотоксическим действием циркулирующих свободных легких цепей иммуноглобулинов, что способствует более быстрому прогрессированию сердечной недостаточности и неблагоприятному прогнозу [80]. При ATTR-амилоидозе ведущую роль играет постепенное накопление транстиретиновых фибрилл в межклеточном пространстве миокарда, приводящее к выраженному структурному ремоделированию сердца и развитию рестриктивной кардиомиопатии [151].

В последние годы особое внимание уделяется амилоидной атриопатии как самостоятельному компоненту поражения сердца. Отложение амилоида в миокарде предсердий сопровождается нарушением их резервуарной, кондуитной и сократительной функций, развитием дилатации предсердий и формированием субстрата для возникновения фибрилляции предсердий [41, 123]. Кроме того, даже при сохраненном синусовом ритме амилоидная инфильтрация ассоциирована с повышенным риском внутрипредсердного тромбообразования и тромбоэмболических осложнений [41].

Важную роль в патогенезе заболевания играет поражение коронарной микроциркуляции. Отложение амилоида в стенках артериол и капилляров приводит к снижению коронарного резерва и развитию хронической ишемии миокарда при отсутствии гемодинамически значимого поражения эпикардиальных коронарных артерий [46]. По данным позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с амилоидозом сердца выявляется снижение миокардиального кровотока и коронарного резерва, степень которого коррелирует с выраженностью амилоидной инфильтрации миокарда [60].

Поражение проводящей системы сердца обусловлено отложением амилоида в области синусового и атриовентрикулярного узлов, а также проводящих путей миокарда, что приводит к развитию нарушений ритма и проводимости, включая

фибрилляцию предсердий, атриовентрикулярные блокады и синдром слабости синусового узла [132].

Клиническая картина амилоидной кардиомиопатии

Клинические проявления амилоидоза сердца в большинстве случаев неспецифичны и соответствуют фенотипу сердечной недостаточности, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [66].

Наиболее частыми симптомами являются прогрессирующая одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, повышенная утомляемость и периферические отеки. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие правожелудочковой недостаточности с появлением асцита и выраженного венозного застоя [43].

Характерной особенностью амилоидной кардиомиопатии является сочетание выраженного утолщения стенок миокарда с относительно небольшими размерами полости левого желудочка и прогрессирующим нарастанием симптомов сердечной недостаточности [85]. Нарушения ритма и проводимости также являются важным компонентом клинической картины. Наиболее часто выявляется фибрилляция предсердий, распространенность которой у пациентов с ATTR-амилоидозом достигает 40–60% [43]. Синкопальные состояния могут быть обусловлены нарушениями проводимости, аритмиями или выраженными гемодинамическими нарушениями.

Несмотря на сходство основных клинических проявлений, течение заболевания зависит от типа амилоидного белка. Для AL-амилоидоза характерно более быстрое прогрессирование сердечной недостаточности вследствие сочетания амилоидной инфильтрации и кардиотоксического действия свободных легких цепей иммуноглобулинов [28, 80]. ATTR-амилоидоз обычно характеризуется более длительным бессимптомным периодом и медленным нарастанием клинических проявлений [151].

Наибольшую диагностическую ценность имеют так называемые «красные флаги», включающие необъяснимое утолщение стенок левого желудочка, несоответствие выраженности гипертрофии степени артериальной гипертензии, сочетание гипертрофии миокарда с низким вольтажом комплекса QRS, а также наличие внесердечных проявлений заболевания [18, 52, 95, 111, 129, 150].

К наиболее характерным внесердечным проявлениям относятся двусторонний синдром карпального канала, периферическая нейропатия, нефротический синдром, стеноз поясничного канала, спонтанные разрывы сухожилий и сочетание амилоидоза с дегенеративным аортальным стенозом у пациентов пожилого возраста [52, 81, 113, 151]. В ряде случаев данные проявления предшествуют развитию кардиальной симптоматики на несколько лет и могут способствовать более ранней диагностике заболевания.

Стадирование амилоидоза сердца и его прогностическое значение

Оценка степени кардиального вовлечения имеет ключевое значение для определения прогноза и выбора лечебной тактики у пациентов с амилоидозом сердца. Наиболее распространенные системы стадирования разработаны для AL- и ATTR-амилоидоза и основаны преимущественно на оценке кардиальных биомаркеров и функции почек.

Для AL-амилоидоза наибольшее распространение получила система Mayo Clinic, впервые предложенная в 2004 году и модифицированная в 2012 году. Данная модель основана на определении концентрации NT-proBNP, сердечного тропонина и разницы между вовлеченными и не вовлеченными свободными легкими цепями иммуноглобулинов (dFLC). Увеличение числа неблагоприятных прогностических факторов сопровождается последовательным ухудшением выживаемости пациентов [130].

Таблица 1 – Прогностическая система стадирования AL-амилоидоза (Revised Mayo Clinic System, 2012) [46]

Критерий	**Пороговое значение**	**Баллы**
Тропонин Т	≥ 0,025 нг/мл	1
NT-proBNP	≥ 1800 пг/мл	1
dFLC	≥ 180 мг/л	1
Стратификация риска в зависимости от суммы баллов		
Сумма баллов	**Стадия**	**Медиана общей выживаемости**
0	I	Не достигнута (57% пациентов живы через 10 лет)
1	II	69 месяцев
2	III	16 месяцев
3	IV	6 месяцев

Для ATTR-амилоидоза наиболее широко используется система стадирования, предложенная Gillmore и соавторами, основанная на оценке уровня NT-proBNP и скорости клубочковой фильтрации. Повышение концентрации NT-proBNP ≥ 3000 пг/мл и снижение скорости клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м² ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и позволяют выделять группы пациентов с различным риском летальности [38].

Повышение концентрации NT-proBNP и сердечных тропонинов отражает степень структурно-функционального поражения миокарда и тесно связано с риском развития сердечной недостаточности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В связи с этим данные биомаркеры остаются основой современных моделей стратификации риска при амилоидозе сердца.

В последние годы все большее внимание уделяется прогностической роли методов визуализации. Показано, что увеличение внеклеточного объема миокарда (ECV), распространенность позднего накопления гадолиния и нарушение деформационных характеристик миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца ассоциированы с ухудшением прогноза и могут дополнять существующие системы стадирования [123].

Неинвазивная диагностика амилоидоза сердца

Ранняя диагностика амилоидоза сердца во многом основана на выявлении так называемых «красных флагов» – совокупности клинических, электрокардиографических и эхокардиографических признаков, повышающих вероятность инфильтративного поражения миокарда.

Согласно позиции ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, сочетание сердечной недостаточности, необъяснимого утолщения стенок левого желудочка, характерных изменений ЭКГ, повышения кардиальных биомаркеров и данных визуализации должно служить основанием для целенаправленного обследования пациента на амилоидоз сердца [85].

Электрокардиография не обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике амилоидоза сердца, однако позволяет выявить ряд признаков, повышающих вероятность амилоидной кардиомиопатии [66].

Наиболее характерными электрокардиографическими изменениями являются снижение вольтажа комплексов QRS, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, фибрилляция предсердий, а также наличие патологических зубцов Q при отсутствии перенесенного инфаркта миокарда или гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Характерным признаком амилоидоза сердца является несоответствие между выраженным утолщением стенок левого желудочка по данным визуализирующих методов и отсутствием электрокардиографических признаков гипертрофии миокарда [66, 76].

Снижение вольтажа комплексов QRS чаще выявляется при AL-амилоидозе, однако его отсутствие не исключает диагноз, особенно у пациентов с ATTR-амилоидозом. Для ATTR-амилоидоза также характерна более высокая частота нарушений проводимости, включая атриовентрикулярные блокады и блокады ножек пучка Гиса [76].

Эхокардиография является методом первой линии при обследовании пациентов с подозрением на амилоидную кардиомиопатию. К наиболее частым эхокардиографическим проявлениям относятся концентрическое утолщение

стенок левого желудочка, увеличение размеров предсердий, диастолическая дисфункция рестриктивного типа и небольшой перикардиальный выпот [1, 8, 14, 24, 66]. Толщина межжелудочковой перегородки ≥ 15 мм выявляется более чем у 60–70% пациентов с клинически выраженным амилоидозом сердца [27, 66, 146].

К основным эхокардиографическим «красным флагам» относятся необъяснимое утолщение стенок левого желудочка, несоответствие выраженности гипертрофии степени артериальной гипертензии, увеличение массы миокарда при уменьшении размеров полости левого желудочка, биатриальное ремоделирование, утолщение межпредсердной перегородки и клапанных структур, диастолическая дисфункция рестриктивного типа, повышение отношения E/e', снижение тканевых скоростей движения митрального кольца, небольшой перикардиальный выпот и признаки вовлечения правого желудочка [66, 146].

Фракция выброса левого желудочка на ранних стадиях заболевания нередко остается сохраненной, что ограничивает диагностическую ценность данного показателя. В связи с этим важное значение приобрела оценка деформационных характеристик миокарда методом speckle-tracking эхокардиографии.

Для амилоидоза сердца характерно снижение глобальной продольной деформации левого желудочка с преимущественным вовлечением базальных и средних сегментов при относительном сохранении сократимости верхушки («apical sparing») [128, 141, 146]. В исследовании D. Phelan и соавторов, данный признак продемонстрировал чувствительность 93% и специфичность 82% в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенок левого желудочка [128].

Несмотря на высокую диагностическую ценность, эхокардиография не позволяет проводить прямую тканевую характеристику миокарда и оценивать распространенность амилоидной инфильтрации, что определяет важную роль магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике амилоидоза [39, 102].

Лабораторная диагностика направлена на оценку степени поражения миокарда и определение типа амилоидоза. Повышение концентрации NT-proBNP и сердечных тропонинов отражает тяжесть кардиального вовлечения и используется для стратификации риска [45, 137].

Обязательным этапом обследования является исключение AL-амилоидоза. С этой целью выполняют определение свободных легких цепей иммуноглобулинов и иммунофиксацию сыворотки крови и мочи. Выявление моноклонального белка требует дальнейшего гематологического обследования [3, 11, 147].

Согласно современным диагностическим алгоритмам, интерпретация результатов сцинтиграфии как диагностических для ATTR-амилоидоза возможна только после исключения моноклональной гаммапатии [106, 127].

1.4. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике амилоидоза

Согласно экспертному консенсусу по мультимодальной визуализации при амилоидозе сердца, МРТ рекомендуется пациентам с подозрением на инфильтративную кардиомиопатию для уточнения диагноза и оценки распространенности поражения [39, 40].

Магнитно-резонансная томография сердца является одним из наиболее информативных методов диагностики амилоидоза сердца, позволяющим одновременно оценивать морфологические изменения, функцию миокарда и степень амилоидной инфильтрации [39, 40].

Для амилоидоза сердца характерны концентрическое утолщение стенок левого и правого желудочков, уменьшение полости левого желудочка, увеличение размеров предсердий и признаки рестриктивной кардиомиопатии. По сравнению с эхокардиографией магнитно-резонансная томография обеспечивает более точную оценку массы миокарда и выраженности структурного ремоделирования сердца [39, 40].

Ключевое значение в диагностике амилоидоза сердца имеет тканевая характеристика миокарда. Наиболее изученным методом является отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE), отражающее расширение внеклеточного пространства вследствие амилоидной инфильтрации [32, 39, 123].

Характерными паттернами LGE считают:

- Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное накопление;
- Вовлечение стенок предсердий;
- Накопление контраста в правом желудочке [39, 64, 99].

В ряде исследований показано, что трансмуральное накопление чаще встречается при ATTR-амилоидозе, тогда как при AL-форме нередко преобладает субэндокардиальный тип поражения, хотя перекрытие признаков остается значительным [7, 56, 58].

Следует учитывать, что при диффузной инфильтрации миокарда подбор времени инверсии (TI) может быть затруднен вследствие одновременного изменения кинетики контрастного препарата в крови и миокарде. Это может приводить к визуальной недооценке степени поражения или отсутствию типичного контрастирования, что требует использования дополнительных параметров тканевой характеристики [39].

Для стандартизации оценки распространенности позднего накопления гадолиния была предложена полуколичественная шкала Query Amyloid Late Enhancement (QALE), основанная на сегментарной оценке глубины и распространенности контрастирования миокарда [56]. Шкала учитывает наличие субэндокардиального и трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах левого желудочка, а также вовлечение правого желудочка.

В исследовании J.N. Dungu и соавторов показано, что значение QALE $\geq$ 13 баллов позволяет дифференцировать ATTR-амилоидоз от AL-амилоидоза с чувствительностью около 82% и специфичностью 76% [56].

Полученные данные свидетельствуют о большей распространенности и глубине амилоидной инфильтрации миокарда при ATTR-амилоидозе по сравнению с AL-формой заболевания. Применение стандартизированных шкал оценки LGE позволяет повысить воспроизводимость результатов и объективизировать сравнение данных между различными исследованиями и центрами. LGE имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

Распространенное и трансмуральное контрастирование ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и худшими исходами [10, 123, 146].

Несмотря на высокую чувствительность метода, отсутствие типичного отсроченного контрастирования не исключает амилоидоз сердца, особенно на ранних стадиях заболевания; по данным ряда исследований, LGE может отсутствовать у 10–30% пациентов с ранним кардиальным вовлечением [39, 123, 134].

Существенное значение в диагностике амилоидоза сердца имеют методы количественной тканевой характеристики, включая нативное Т1-картирование и расчет внеклеточного объема миокарда (extracellular volume, ECV). Данные показатели отражают степень амилоидной инфильтрации миокарда и позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях, в том числе при отсутствии типичных признаков LGE. Повышение значений Т1 и ECV является чувствительным маркером амилоидоза сердца и позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими причинами утолщения миокарда [123].

Помимо тканевой характеристики, магнитно-резонансная томография позволяет выполнять количественную оценку деформации миокарда методом feature tracking. Показано, что снижение глобальной продольной, циркулярной и радиальной деформации связано с выраженностью амилоидной инфильтрации и тяжестью структурного ремоделирования сердца. В последние годы особое внимание уделяется анализу деформационных характеристик предсердий, отражающих степень вовлечения предсердного миокарда в патологический процесс.

МРТ сердца имеет также важное прогностическое значение. Показано, что выраженность и распространенность LGE, а также повышение ECV коррелируют с тяжестью заболевания и риском неблагоприятных исходов, включая развитие сердечной недостаточности и летальность. Трансмуральный тип накопления контрастного препарата ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и худшим прогнозом [99].

В последние годы МРТ рассматривается как инструмент оценки эффективности терапии. Динамическое наблюдение за показателями T1, ECV и параметрами деформации миокарда позволяет косвенно оценивать регресс или стабилизацию инфильтрации миокарда на фоне проводимого лечения, в том числе при применении таргетной терапии ATTR-амилоидоза. Это делает МРТ перспективным методом мониторинга течения заболевания.

1.5. Радиоизотопная диагностика в клинических алгоритмах исследования ATTR-амилоидоза

Сцинтиграфия миокарда с технеций-мечеными фосфатными соединениями (^99mTc-DPD, ^99mTc-PYP, ^99mTc-HMDP) является одним из ключевых методов неинвазивной диагностики ATTR-амилоидоза сердца и занимает центральное место в современных диагностических алгоритмах заболевания [26]. Механизм накопления данных радиофармпрепаратов связан с их сродством к кальций-содержащим компонентам амилоидных депозитов, что особенно характерно для ATTR-фибрилл и в значительно меньшей степени – для AL-амилоидоза [15].

Оценка накопления радиофармпрепарата осуществляется визуально по шкале Perugini, согласно которой выделяют **четыре степени фиксации препарата**:

- 0 степень – Отсутствие накопления в миокарде;
- 1 степень – Накопление ниже интенсивности костной ткани;
- 2 степень – Накопление, сопоставимое с костной тканью;
- 3 степень – Накопление, превышающее интенсивность сигнала от костных структур при снижении или отсутствии визуализации костей.

Исследование J.D. Gillmore и соавторов показало, что при накоплении радиофармпрепарата 2–3 степени по шкале Perugini и отсутствии признаков моноклональной гаммапатии специфичность диагностики ATTR-амилоидоза

достигает почти 100% [115, 117]. Данный критерий лег в основу современных алгоритмов неинвазивной верификации заболевания.

Обязательным этапом интерпретации результатов сцинтиграфии является исключение AL-амилоидоза путем определения свободных легких цепей иммуноглобулинов и выполнения иммунофиксации сыворотки крови и мочи, поскольку у части пациентов с AL-амилоидозом также может наблюдаться накопление костных радиофармпрепаратов в миокарде [11, 99, 127].

К ограничениям метода также относятся:

- Низкая чувствительность на ранних стадиях заболевания при минимальном амилоидном депонировании;
- Возможность ложноположительных результатов при ряде состояний (например, перенесенный инфаркт миокарда, воспалительные процессы);
- Вариабельность протоколов исследования (время съемки, тип радиофармпрепарата), что требует стандартизации [13].

Таким образом, радионуклидные методы являются ключевым этапом типирования амилоида и используются в комплексе с лабораторной диагностикой и данными МРТ сердца [26, 115, 117].

1.6. Современные алгоритмы диагностик

Согласно современным рекомендациям, диагностика амилоидоза сердца проводится поэтапно. На первом этапе при наличии клинических и визуализационных «красных флагов» выполняются эхокардиография и лабораторный скрининг на моноклональный белок: электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией, а также определение свободных легких цепей [6, 77, 99, 127, 148].

При отсутствии моноклональной гаммапатии следующим шагом является сцинтиграфия миокарда с технецием-мечеными фосфатными соединениями (^99mTc-PYP, DPD или HMDP); выявление накопления 2–3 степени по шкале

Perugini при типичных Эхо/МРТ-признаках рассматривается как достаточный критерий неинвазивной диагностики ATTR-кардиомиопатии [53, 115, 117, 132].

При наличии моноклонального белка, сомнительных результатах сцинтиграфии или несоответствии клинико-инструментальных данных показано инвазивное подтверждение амилоидоза (биопсия миокарда или другого пораженного органа с иммуногистохимическим и/или протеомным типированием), при этом МРТ сердца используется для уточнения степени и характера поражения [6, 77, 99, 127, 148].

1.7. Нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований

Несмотря на значительный прогресс **в диагностике амилоидоза сердца, сохраняется ряд нерешенных вопросов:**

1) Отсутствуют универсальные критерии дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза на основании данных МРТ сердца, что обусловлено перекрытием паттернов инфильтрации [56, 58];

2) В клинической практике нередко встречаются пациенты с сочетанием утолщения миокарда и артериальной гипертензии, что усложняет интерпретацию эхокардиографических и МР-признаков;

3) Доступность радионуклидной диагностики в ряде регионов ограничена, что повышает значение методов МРТ в алгоритме обследования пациентов с подозрением на амилоидоз сердца.

В отечественной литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных сравнительной оценке клинико-инструментальных признаков AL- и ATTR-амилоидоза в единой выборке пациентов. Это определяет необходимость дальнейшего изучения диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием и сопоставления полученных данных с клиническими характеристиками заболевания.

1.8. Заключение к обзору литературы

Анализ современных литературных данных свидетельствует о существенном прогрессе в диагностике амилоидоза сердца, связанном с внедрением мультимодального подхода, включающего эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца и радионуклидные методы визуализации [26, 39, 115, 117]. Применение современных диагностических алгоритмов позволило значительно повысить выявляемость заболевания и сократить необходимость выполнения эндомиокардиальной биопсии у части пациентов с ATTR-амилоидозом сердца [115, 117].

Установлено, что поражение сердца является основным фактором, определяющим прогноз при системном амилоидозе. Несмотря на общность морфологического субстрата, AL- и ATTR-амилоидоз существенно различаются по патогенезу, клиническому течению, прогнозу и подходам к лечению, что определяет необходимость их своевременной дифференциальной диагностики [80, 99, 151]. В настоящее время магнитно-резонансная томография сердца рассматривается как один из наиболее информативных методов оценки амилоидной инфильтрации миокарда благодаря возможности анализа позднего накопления гадолиния, показателей тканевой характеристики и деформационных параметров миокарда [39, 123].

В ряде исследований продемонстрированы различия между AL- и ATTR-амилоидозом по характеру позднего накопления гадолиния, распространенности трансмурального поражения миокарда, значениям шкалы QALE, а также отдельным параметрам тканевой характеристики миокарда [7, 56, 58, 123]. Однако результаты опубликованных работ остаются неоднородными, основаны преимущественно на небольших выборках пациентов и зачастую посвящены анализу отдельных визуализационных признаков без их комплексной оценки.

Недостаточно изученными остаются диагностические возможности сочетанного использования параметров ремоделирования сердца, распространенности позднего накопления гадолиния и деформационных

характеристик миокарда и предсердий для дифференциальной диагностики различных форм амилоидоза сердца. Кроме того, в отечественной литературе представлены единичные исследования, посвященные сравнительному анализу клинических и магнитно-резонансных характеристик AL- и ATTR-амилоидоза в рамках единой когорты пациентов.

Таким образом, разработка комплексного подхода к неинвазивной дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза сердца на основании данных магнитно-резонансной томографии представляет значительный научный и практический интерес. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение наиболее информативных МРТ-параметров и создание диагностических алгоритмов, позволяющих повысить точность типирования амилоидного поражения миокарда.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Источники данных и характер исследования

Материалы настоящего исследования представляют собой медицинскую документацию пациентов, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы в период с 2018 по 2025 годы.

Формирование исследуемой выборки осуществлялось из нескольких источников. В первую очередь анализировалась когорта пациентов, проходивших скрининг на транстиретиновый амилоидоз, включавшая 113 пациентов.

По результатам скрининга у 17 пациентов был выявлен ATTR-амилоидоз, а у 7 – AL-амилоидоз. Однако часть пациентов не могла быть включена в исследование в связи с наличием противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии сердца, в частности при наличии имплантированного кардиостимулятора или несовместимых протезов, а также в случаях невозможности выполнения МРТ по организационным причинам (проживание в другом регионе, отсутствие возможности явки на исследование, наличие МР-несовместимых имплантируемых устройств).

Дополнительно в анализ были включены пациенты, направленные на скрининг по поводу гипертрофии миокарда левого желудочка неясного генеза (n = 75). В ходе диагностического поиска у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка неясного генеза амилоидоз сердца был исключен у большинства обследованных. Верифицированными причинами гипертрофии являлись гипертрофическая кардиомиопатия, гипертоническая болезнь сердца, аортальный стеноз. Кроме того, часть пациентов была выявлена при ретроспективном анализе архивных медицинских данных ГБУЗ «ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова» (n = 5).

В итоговый анализ были включены 38 пациентов, у которых в период наблюдения документально установлен системный амилоидоз с вовлечением сердца на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных

данных. В зависимости от типа амилоидоза **пациенты были распределены на две группы [19]:**

1) Пациенты с AL-амилоидозом (n = 22);
2) Пациенты с ATTR-амилоидозом (n = 16).

Всем пациентам на этапе первичного обследования проводилась комплексная клинико-инструментальная оценка, включавшая анализ жалоб и анамнеза, лабораторные исследования, электрокардиографию, эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием. Для настоящего исследования указанные данные были получены путем ретроспективного анализа медицинской документации (Рисунок 1).

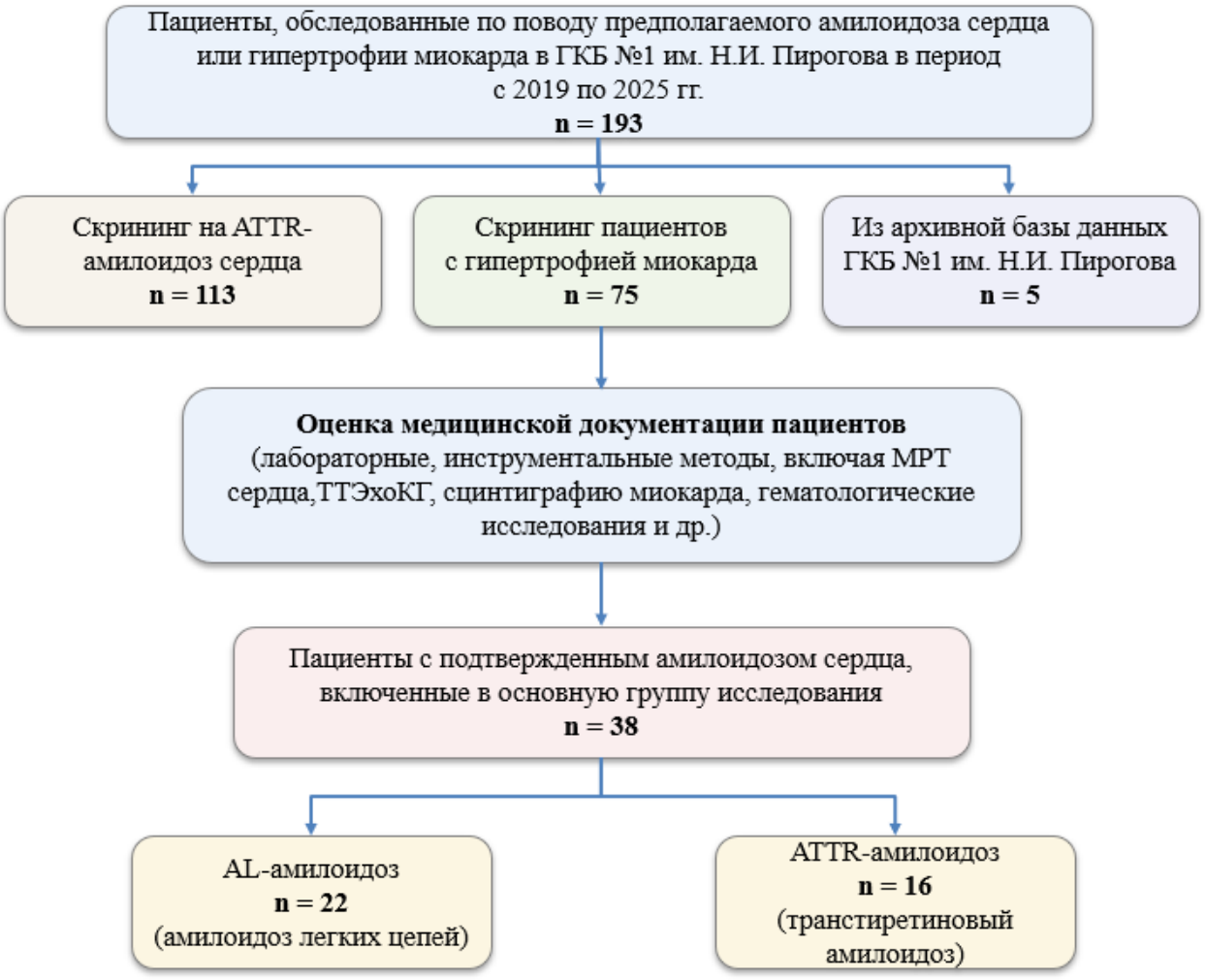


Рисунок 1 – Схема исследования. Медиана возраста пациентов всей выборки составила 72,0 (63,0; 80,0) года

Пациенты с ATTR-амилоидозом были статистически значительно старше по сравнению с группой AL (78,3±9,0 лет против 67,0±10,1 лет; медиана 78,5 (72,3–84,8) лет и 68,5 (61,3–74,8) лет соответственно; $p < 0,001$.

В группе ATTR-амилоидоза достоверно чаще встречались мужчины (81,2%) по сравнению с группой AL (40,9%) $p = 0,020$ (Таблица 2).

Таблица 2 – Демографическая характеристика пациентов в зависимости от типа амилоидоза

Показатель	**AL (n = 22)**	**ATTR (n = 16)**	**p**
Возраст, среднее±SD	67,0±10,1	78,3±9,0	< 0,001
Возраст, медиана (Q1–Q3)	68,5 (61,3–74,8)	78,5 (72,3–84,8)	< 0,001
Возраст, min–max	49–87	62–93	< 0,001
Мужчины, n (%)	9 (40,9%)	13 (81,2%)	0,020

2.2. Критерии включения в анализ

В исследование анализируемых медицинских документов включались следующие случаи:

1. Возраст пациентов ≥ 18 лет;
2. Наличие информированного согласия/согласия на обработку данных;
3. Наличие верифицированного диагноза системного амилоидоза (AL или ATTR) в медицинской документации;
4. Доступность результатов эхокардиографии с указанием толщины стенок левого желудочка и параметров систолической/диастолической функции;
5. Наличие исследования и результатов магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием;
6. Доступ к данным электро- и лабораторных исследований, обеспечивающих верификацию диагностического статуса пациента.

2.2.1. Верификация диагноза амилоидоза сердца

Верификация амилоидоза сердца осуществлялась в соответствии с действующими международными рекомендациями по диагностике сердечного амилоидоза и кардиомиопатий [4, 115, 117].

На первом этапе всем пациентам проводилось лабораторное обследование для исключения моноклональной плазмоклеточной пролиферации, включавшее определение свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ в сыворотке крови с расчетом их соотношения, а также электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией. Наличие моноклонального белка или патологического соотношения свободных легких цепей расценивалось как основание для углубленного гематологического обследования.

При подозрении на AL-амилоидоз пациенты консультировались гематологом. Диагноз AL-амилоидоза устанавливался при выявлении моноклональной продукции иммуноглобулинов в сочетании с морфологическим подтверждением амилоидоза по данным биопсии пораженного органа, подкожной жировой клетчатки или костного мозга с последующим иммуногистохимическим либо масс-спектрометрическим типированием амилоида. Вовлечение сердца подтверждалось на основании клинических данных, повышения кардиальных биомаркеров, результатов ЭКГ, эхокардиографии и МРТ сердца.

Для верификации ATTR-амилоидоза использовались результаты сцинтиграфии миокарда с технеций-99m-меченым остеотропным радиофармпрепаратом и последующей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), выполненных на этапе диагностического обследования пациентов. Накопление радиофармпрепарата в миокарде, соответствующее 2-й или 3-й степени по визуальной шкале Perugini, при отсутствии лабораторных признаков моноклональной гаммапатии рассматривалось как диагностический критерий ATTR-амилоидоза без необходимости эндомиокардиальной биопсии.

Для дифференциации наследственного транстиретинового амилоидоза (ATTRv) и ATTR-амилоидоза дикого типа (ATTRwt) ретроспективно

анализировались результаты молекулярно-генетического исследования гена транстиретина (TTR), выполненного в рамках клинического обследования пациентов.

2.3. Критерии невключения в анализ

Медицинские документы не анализировались в случае:

1. Отсутствия результатов магнитно-резонансной томографии сердца;
2. Недостаточного объёма объективных данных для подтверждения диагноза амилоидоза сердца;
3. Выраженного сопутствующего поражения миокарда иной этиологии (например, постинфарктные изменения, значимые клапанные пороки), не позволяющего достоверно интерпретировать визуализационные признаки;
4. Несоответствия стандартам качества визуального и лабораторно-инструментального обследования (например, низкое качество МР-изображений).

2.4. Методы исследования

Анализ медицинской документации пациентов проводился по стандартизированному алгоритму с последовательной оценкой клинических, лабораторных и инструментальных данных.

2.4.1. Клинические методы исследования

При ретроспективном анализе медицинской документации оценивали демографические характеристики пациентов (пол, возраст), данные анамнеза, клинические проявления заболевания, наличие сопутствующей патологии, нарушения ритма и проводимости сердца, а также проводимую медикаментозную терапию.

Особое внимание уделяли признакам, ассоциированным с амилоидозом сердца, включая прогрессирующую сердечную недостаточность, несоответствие выраженности гипертрофии миокарда уровню артериального давления, синкопальные состояния, двусторонний синдром карпального канала и периферическую нейропатию.

Для количественной оценки сопутствующей патологии использовали индекс коморбидности CCI (Charlson Comorbidity Index). Индекс рассчитывали для каждого пациента на основании наличия хронических заболеваний, оказывающих влияние на прогноз, с учетом возраста обследуемого.

2.4.2. Лабораторные методы исследования

При ретроспективном анализе лабораторных данных оценивали концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), уровень тропонина I, концентрацию креатинина сыворотки крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации, содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ, а также результаты иммунофиксации сыворотки крови и мочи.

Лабораторные показатели использовали для верификации типа амилоидоза, оценки выраженности поражения миокарда и стратификации риска.

2.4.3. Электрокардиография

Анализировали стандартную электрокардиограмму в 12 отведениях. Оценивали амплитуду комплексов QRS в отведениях от конечностей и грудных отведениях, наличие низкого вольтажа комплексов QRS (суммарная амплитуда менее 5 мм в отведениях от конечностей), патологических зубцов Q при отсутствии данных за перенесенный инфаркт миокарда, нарушений ритма и проводимости [11].

К нарушениям ритма относили фибрилляцию предсердий, к нарушениям проводимости – атриовентрикулярные блокады и блокады ножек пучка Гиса [77].

2.4.4. Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография выполнялась по стандартному протоколу в соответствии с рекомендациями European Association of Cardiovascular Imaging и American Society of Echocardiography.

Анализировали толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка по методу Симпсона, индекс массы миокарда левого желудочка, объем левого предсердия, показатели диастолической функции (E/A, E/e'), наличие перикардиального выпота, а также признаки вовлечения правых отделов сердца.

Оценка деформационных характеристик миокарда выполнялась методом двухмерного speckle-tracking-анализа в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI [127, 128]. Анализ проводили на изображениях, полученных из стандартных апикальных четырехкамерной, двухкамерной и трехкамерной позиций при частоте кадров 50–80 кадров в секунду.

После полуавтоматической трассировки эндокардиального контура осуществлялось отслеживание акустических маркеров в течение сердечного цикла с последующей ручной коррекцией при необходимости. Глобальную продольную деформацию левого желудочка (GLS) рассчитывали как среднее значение продольной деформации 17 сегментов левого желудочка.

2.4.5. Магнитно-резонансная томография сердца

В исследование включались пациенты, которым в рамках клинического обследования была выполнена магнитно-резонансная томография сердца в

отделении лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» на томографах Siemens Magnetom Vida (3,0 Тл) и Vantage Exelart Toshiba (1,5 Тл).

В ходе ретроспективного анализа оценивались результаты МРТ сердца, выполненной по стандартному кардиологическому протоколу с электрокардиографической синхронизацией и задержкой дыхания. У трех пациентов исследование было выполнено при наличии имплантированного МР-совместимого электрокардиостимулятора с соблюдением действующих требований безопасности и соответствующего протокола проведения магнитно-резонансной томографии.

Обработка и анализ магнитно-резонансных изображений выполнялись с использованием специализированного программного обеспечения cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Canada). Сегментация миокарда и расчёт количественных параметров проводились с применением стандартного алгоритма постобработки.

По данным кино-последовательностей определяли конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка, фракцию выброса, массу миокарда и максимальную толщину стенок. Дополнительно рассчитывали индекс ремоделирования левого желудочка как отношение массы миокарда левого желудочка к его конечному диастолическому объему (г/мл).

Для оценки деформационных характеристик миокарда выполнялся анализ методом feature tracking на основе кино-последовательностей. Определялись показатели глобальной продольной (GLS), циркулярной (GCS) и радиальной (GRS) деформации левого желудочка, а также показатели деформации левого и правого предсердий.

Для оценки тканевых характеристик миокарда анализировались изображения с поздним накоплением контрастного препарата на основе гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE), полученные через 10–15 минут после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата в дозе 0,1–0,2 ммоль/кг массы тела. Исследование выполнялось с использованием последовательностей inversion recovery (IR) в двухкамерной, четырехкамерной

проекциях и по короткой оси левого желудочка. Время инверсии (TI) подбиралось индивидуально для полного подавления сигнала от неизмененного миокарда.

При ретроспективном анализе изображений с LGE оценивали наличие, характер и распространенность накопления контрастного препарата. Выделяли субэндокардиальный и трансмуральный типы позднего накопления гадолиния, а также фиксировали вовлечение правого желудочка и стенок предсердий. Отдельно регистрировали случаи отсутствия накопления контрастного препарата или атипичные паттерны контрастирования.

Для полуколичественной оценки распространенности амилоидной инфильтрации использовали шкалу Query Amyloid Late Enhancement (QALE), предложенную J.N. Dungu и соавторами [56]. Оценка выполнялась на базальном, среднем и апикальном уровнях левого желудочка с учетом глубины накопления контрастного препарата и вовлечения правого желудочка (Рисунок 2). Суммарный показатель QALE варьировался от 0 до 18 баллов, при этом более высокие значения соответствовали большей распространенности и выраженности амилоидного поражения миокарда.

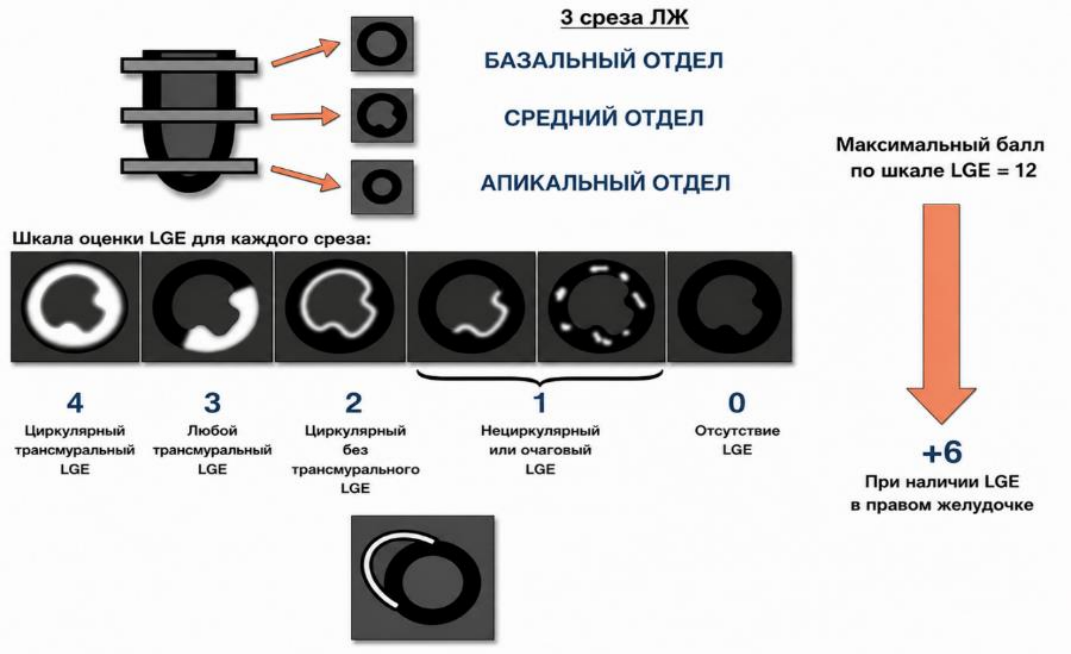


Рисунок 2 – Определение показателя QALE. Показатель Query Amyloid Late Enhancement (QALE) рассчитывается по изображениям с LGE на базальном, среднем и верхушечном отделах ЛЖ и ПЖ [56]

2.4.6. Радионуклидная диагностика

В рамках ретроспективного анализа медицинской документации оценивались результаты сцинтиграфии миокарда с технеций-99m-мечеными остеотропными радиофармпрепаратами (^99mTc-DPD, ^99mTc-PYP, ^99mTc-HMDP), выполненной на этапе клинического обследования пациентов.

Степень накопления радиофармпрепарата в миокарде оценивали визуально по шкале Perugini, основанной на сравнении интенсивности накопления в миокарде и костной ткани. Выделяли четыре степени накопления: от 0 (отсутствие накопления в миокарде) до 3 (интенсивное накопление в миокарде, превышающее накопление в костной ткани) [115].

Накопление радиофармпрепарата 2–3 степени по шкале Perugini при отсутствии лабораторных признаков моноклональной гаммапатии рассматривалось как диагностический критерий ATTR-амилоидоза в соответствии с современными международными рекомендациями и алгоритмом Gillmore и соавторов [115, 117].

При накоплении радиофармпрепарата 0–1 степени и/или выявлении моноклонального белка результаты сцинтиграфии считались недиагностическими для ATTR-амилоидоза и интерпретировались в комплексе с данными лабораторных, морфологических и инструментальных методов исследования [148].

2.5. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., США) и языка программирования Python 3 (библиотеки Pandas, NumPy, SciPy, Scikit-learn и Matplotlib).

Учитывая редкую встречаемость амилоидоза сердца, в исследование были включены все пациенты с верифицированным AL- и ATTR-амилоидозом сердца, соответствовавшие критериям включения и исключения за период наблюдения. Формирование выборки осуществлялось методом сплошного отбора. Несмотря на ограниченное число наблюдений, объем выборки является репрезентативным для одноцентрового исследования редкого заболевания и позволил решить поставленные задачи.

Проверку распределения количественных переменных выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me (Q1; Q3). Для ряда параметров дополнительно приводились среднее значение и стандартное отклонение (M±SD).

Сравнение количественных показателей между независимыми группами проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей (%); их сравнение выполняли с использованием точного критерия Фишера. Категориальные переменные анализировались с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от объёма выборки.

Диагностическую значимость исследуемых показателей оценивали методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности, специфичности и определением оптимальных пороговых значений [19].

Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении либо коэффициента Спирмена при его отсутствии.

Межнаблюдательная воспроизводимость оценивалась с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) или коэффициента κ (при анализе категориальных данных).

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Общая клинико-демографическая характеристика исследуемой выборки

В исследование были включены 38 пациентов с верифицированным амилоидозом сердца, из которых 22 (57,9%) пациента составили группу AL-амилоидоза, а 16 (42,1%) – группу ATTR-амилоидоза.

Среди пациентов с ATTR-амилоидозом у 14 (87,5%) был диагностирован ATTR-амилоидоз дикого типа (ATTRwt), у 2 (12,5%) – наследственный вариант заболевания (ATTRv), подтвержденный результатами молекулярно-генетического исследования.

В группе AL-амилоидоза у 3 (13,6%) пациентов амилоидоз был ассоциирован с множественной миеломой, у 1 (4,5%) пациента – с макроглобулинемией Вальденстрема. У остальных пациентов диагноз был установлен на фоне моноклональной плазмоклеточной дискразии без критериев множественной миеломы.

Согласно системе стадирования Mayo Clinic I стадия AL-амилоидоза была выявлена у 4 (18,2%) пациентов, II стадия – у 16 (72,7%), III стадия – у 2 (9,1%) пациентов.

Наиболее частым первым клиническим проявлением заболевания являлись симптомы хронической сердечной недостаточности, зарегистрированные у 25 (65,8%) пациентов. Внесердечные проявления выявлены у 13 (34,2%) пациентов и включали синдром карпального канала, периферическую полинейропатию, стеноз позвоночного канала и протеинурию. У одного пациента (2,6%) дебют заболевания был представлен макроглоссией.

Сроки от появления первых симптомов до установления диагноза представлены в Таблице 3. Данные были доступны для 34 из 38 пациентов. Медиана времени до верификации диагноза в общей группе составила 1,0 (0,36; 1,90).

Таблица 3 – Сроки от появления первых симптомов до установления диагноза у пациентов с кардиальным амилоидозом

Показатель	Значение
Срок до диагноза, лет	1,0 (0,36; 1,90)
AL, срок до диагноза, лет	0,71 (0,33; 1,31)
ATTR, срок до диагноза, лет	1,0 (0,73; 1,99)

3.2. Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей при AL- амилоидозе и ATTR-амилоидозе

В группе AL I класс выявлен у 27,3% пациентов, II – у 45,5%, III – у 27,3%; в группе ATTR I класс не зарегистрирован, II – у 50,0%, III – у 50,0% пациентов. Статистически значимых различий в распределении функционального класса NYHA между группами не выявлено ($p = 0,058$).

Распределение пациентов по стадиям хронической сердечной недостаточности представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов по стадиям хронической сердечной недостаточности

Стадия ХСН	AL (n = 22)	ATTR (n = 16)
I, n (%)	2 (9,1%)	0
IIA, n (%)	13 (59,1%)	9 (56,3%)
IIБ, n (%)	7 (31,8%)	7 (43,7%)

В обеих группах преобладали пациенты со IIA и IIБ стадиями ХСН. Статистически значимых различий в распределении стадий ХСН между группами не выявлено ($p = 0,401$).

Результаты сравнительного анализа клинических характеристик представлены в Таблице 5. Статистически значимые различия между группами выявлены только в отношении протеинурии, которая достоверно чаще регистрировалась у пациентов с AL-амилоидозом ($p < 0,001$). Частота сердечно сосудистых проявлений, экстракардиальных симптомов и сопутствующих заболеваний в остальных случаях статистически значимо не различалась.

Таблица 5 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом

Показатель	AL (n = 22)	ATTR (n = 16)	p
Сердечно-сосудистые проявления			
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (36,4%)	9 (56,2%)	0,324
Симптомы стенокардии, n (%)	1 (4,5%)	2 (12,5%)	0,562
Наличие имплантируемого ЭКС, n (%)	2 (9,1%)	1 (6,3%)	1,000
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (9,1%)	3 (18,8%)	0,632
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (9,1%)	4 (25,0%)	0,217
Экстракардиальные проявления			
Синдром карпального канала, n (%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)	0,171
Периферическая полинейропатия, n (%)	3 (13,6%)	4 (25,0%)	0,425
Протеинурия, n (%)	19 (86,4%)	1 (6,2%)	< 0,001
Стеноз позвоночного канала, n (%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)	0,421
Коморбидные состояния			
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (45,5%)	7 (43,8%)	1,000
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (22,7%)	7 (43,8%)	0,289
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (18,2%)	1 (6,2%)	0,374
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (9,1%)	1 (6,2%)	1,000

Индекс коморбидности Charlson был выше у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом (5,06±2,14 против 3,59±1,89 соответственно), однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,058).

При сравнительном анализе кардиоспецифических биомаркеров статистически значимых различий между группами выявлено не было. Медиана уровня NT-proBNP составила 2983,0 (980,5; 8040,5) пг/мл в группе AL-амилоидоза и 3822,0 (2807,5; 9205,0) пг/мл в группе ATTR-амилоидоза (p = 0,323). Уровень тропонина I также был сопоставим между группами (p = 0,950).

Структура медикаментозной терапии пациентов на момент включения в исследование представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика медикаментозной терапии пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом на момент включения в исследование

Группа препаратов	AL (n = 22)	ATTR (n = 16)	p-value
Петлевые диуретики, n (%)	10 (45,5%)	13 (81,2%)	0,043
Бета-адреноблокаторы, n (%)	10 (45,5%)	9 (56,2%)	0,743
Ингибиторы АПФ/БРА/АРНИ, n (%)	7 (31,8%)	9 (56,2%)	0,188
Антикоагулянты, n (%)	7 (31,8%)	7 (43,8%)	0,510
Ингибиторы SGLT2, n (%)	4 (18,2%)	7 (43,8%)	0,147
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	9 (40,9%)	10 (62,5%)	0,325
Статины, n (%)	13 (59,1%)	10 (62,5%)	1,000
Антиагреганты, n (%)	4 (18,2%)	2 (12,5%)	1,000
Тафамидис, n (%)	0 (0,0%)	13 (81,2%)	< 0,001

Пациенты с ATTR-амилоидозом чаще получали петлевые диуретики ($p = 0,043$) и специфическую патогенетическую терапию тафамидисом ($p < 0,001$). Частота назначения остальных групп препаратов статистически значимо не различалась.

3.2.1. Характеристика пациентов с гипертрофией миокарда без признаков кардиального амилоидоза

В рамках скринингового этапа исследования дополнительно были проанализированы данные 75 пациентов с гипертрофией миокарда без признаков кардиального амилоидоза. В исследуемую группу вошли 45 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и 30 пациентов с гипертрофией левого желудочка гипертензивного генеза. Результаты сравнительного анализа клинико-демографических характеристик представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с гипертрофией левого желудочка без признаков кардиального амилоидоза

Показатель	ГКМП (n = 45)	ГТЛЖ (n = 30)	p
Возраст, лет	56,0 (48,0; 66,0)	65,5 (53,5; 71,0)	0,035
Мужчины, n (%)	20 (44,4%)	20 (66,7%)	0,065
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (48,9%)	11 (36,7%)	0,348
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (31,1%)	9 (30,0%)	1,000
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (8,9%)	3 (10,0%)	1,000
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (4,4%)	4 (13,3%)	0,210

Продолжение Таблицы 7

Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	9 (20,0%)	3 (10,0%)	0,341
Симптомы стенокардии, n (%)	3 (6,7%)	3 (10,0%)	0,678
ХСН по NYHA			
I ФК, n (%)	5 (11,1%)	2 (6,7%)	
II ФК, n (%)	13 (28,9%)	4 (13,3%)	0,574
III ФК, n (%)	2 (4,4%)	2 (6,7%)	

Пациенты с гипертрофией левого желудочка гипертензивного генеза были достоверно старше пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (p = 0,035). По остальным клиническим характеристикам, включая распространенность артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и перенесенных сердечно-сосудистых событий, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Лабораторные и электрокардиографические характеристики пациентов представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Лабораторные и электрокардиографические характеристики пациентов с гипертрофией миокарда без признаков кардиального амилоидоза

Показатель	**ГКМП (n = 45)**	**ГТЛЖ (n = 30)**	**p**
NT-proBNP, пг/мл	1032,0 (472,3; 3127,0)	573,0 (150,0; 1048,5)	0,177
Тропонин I, нг/мл	0,041 (0,024; 0,198)	0,023 (0,015; 0,030)	0,178
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	3 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (2,2%)	2 (6,7%)	0,560
АВ-блокада I степени, n (%)	5 (11,1%)	2 (6,7%)	0,695
Наличие имплантированного ЭКС, n (%)	2 (4,4%)	1 (3,3%)	1,000
Патологические зубцы Q при отсутствии ИМ в анамнезе, n (%)	3 (6,7%)	0	0,270

При анализе кардиоспецифических биомаркеров статистически значимых различий между группами выявлено не было. По большинству электрокардиографических показателей группы также были сопоставимы.

Структура медикаментозной терапии пациентов представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Медикаментозная терапия пациентов с гипертрофией миокарда без признаков кардиального амилоидоза

Препарат	**ГКМП (n = 45)**	**ГТЛЖ (n = 30)**	**p**
Петлевые диуретики, n (%)	7 (15,6%)	3 (10,0%)	0,731
Бета-адреноблокаторы, n (%)	24 (53,3%)	15 (50,0%)	0,817
и АПФ/БРА/АРНИ, n (%)	22 (48,9%)	20 (66,7%)	0,158
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	5 (11,1%)	7 (23,3%)	0,203
Ингибиторы SGLT2, n (%)	4 (8,9%)	5 (16,7%)	0,470
Антикоагулянты, n (%)	11 (24,4%)	7 (23,3%)	1,000
Антиагреганты, n (%)	8 (17,8%)	7 (23,3%)	0,570
Статины, n (%)	18 (40,0%)	14 (46,7%)	0,637

Большинство пациентов получали терапию в соответствии с имеющейся сердечно-сосудистой патологией и клиническими рекомендациями по ведению хронической сердечной недостаточности. Наиболее часто назначались бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ-блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензин-рецепторные неприлизиновые ингибиторы и статины. Статистически значимых различий в структуре медикаментозной терапии между пациентами с гипертрофической кардиомиопатией и гипертрофией левого желудочка гипертензивного генеза выявлено не было.

3.3. Сравнительный анализ электрокардиографических изменений при AL- и ATTR-амилоидозе

Результаты сравнительного анализа электрокардиографических изменений у пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом представлены в Таблице 10. Статистически значимых различий по большинству электрокардиографических показателей между группами выявлено не было. Единственным признаком, продемонстрировавшим межгрупповые различия, являлось наличие патологических зубцов Q при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе, которое достоверно чаще встречалось у пациентов с AL-амилоидозом. Частота низкого вольтажа комплекса QRS, нарушений внутрижелудочковой и

атриовентрикулярной проводимости, а также наличие имплантированного электрокардиостимулятора были сопоставимы между группами.

Таблица 10 – Сравнительный анализ электрокардиографических изменений при AL- и ATTR-амилоидозе

Показатель	**AL (n = 22)**	**ATTR (n = 16)**	**p**
Низкий вольтаж QRS	9 (41%)	6 (38%)	1.000
Блокада правой ножки пучка Гиса	2 (9%)	2 (13%)	1.000
Блокада ветви левой ножки пучка Гиса	5 (24%)	4 (25%)	1.000
Патологические зубцы Q*	12 (57%)	3 (19%)	0.041
Имплантированный ЭКС	2 (9%)	1 (6%)	1.000
АВ-блокада I степени	4 (19%)	5 (31%)	0.458
Примечание. * – Патологические зубцы Q при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе.			

3.4. Эхокардиографические характеристики поражения миокарда

Анализ эхокардиографических показателей продемонстрировал ряд статистически значимых различий между группами (Таблица 11).

Таблица 11 – Эхокардиографические показатели у пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом

Показатель	**AL Me (Q1; Q3)**	**ATTR Me (Q1; Q3)**	**p**
МЖП, мм	14.0 (12.8; 16.3)	17.0 (16.0; 19.0)	0.001
ЗСЛЖ, мм	13.0 (11.8; 14.0)	15.5 (13.8; 17.0)	0.007
Фракция выброса, %	57.5 (55.3; 63.5)	55.5 (53.3; 58.8)	0.169
GLS, %	−9.2 (−10.6; –6.5)	−11.2 (−13.3; −9.3)	0.247
Индексированный объем ЛП, мл/м²	35.9 (31.8; 39.0)	43.4 (38.8; 46.0)	0.006
Индексированный объем ПП, мл/м²	31.0 (28.5; 35.5)	37.0 (31.0; 40.0)	0.173

Продолжение Таблицы 11

Площадь правого предсердия, см²	20.0 (15.0; 20.6)	18.8 (15.4; 21.8)	1.000
Систолическое давление легочной артерии, мм рт. ст.	36.0 (26.0; 45.0)	33.5 (30.0; 36.3)	0.821
Митральная регургитация, степень	1.0 (1.0; 2.0)	2.0 (1.0; 2.0)	0.642
Трикуспидальная регургитация, степень	1.0 (1.0; 2.0)	1.0 (1.0; 1.3)	0.528
Легочная регургитация, степен	1.0 (1.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.047
Аортальная регургитация, степень	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.201
Диастолическая дисфункция, степень	2.0 (1.0; 3.0)	2.0 (2.0; 3.0)	0.727
Средний диаметр правого желудочка, см	2.8 (2.7; 3.0)	2.9 (2.7; 3.1)	0.460
TAPSE, см	1.9 (1.3; 1.9)	1.8 (1.5; 1.9)	1.000

При сравнительном анализе эхокардиографических показателей статистически значимые различия между группами выявлены в отношении толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка и индексированного объема левого предсердия, которые были выше у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом (p = 0,001, p = 0,007 и p = 0,006 соответственно).

Фракция выброса левого желудочка и показатель глобального продольного стрейна статистически значимо не различались между группами. Также не было выявлено статистически значимых различий по показателям правых отделов сердца, степени митральной и трикуспидальной регургитации, систолическому давлению в легочной артерии и показателю TAPSE.

Легочная регургитация достоверно чаще выявлялась у пациентов с AL-амилоидозом (p = 0,047).

Для оценки диагностической значимости толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в дифференциальной диагностике ATTR- и AL-амилоидоза был выполнен ROC-анализ (Рисунок 3).

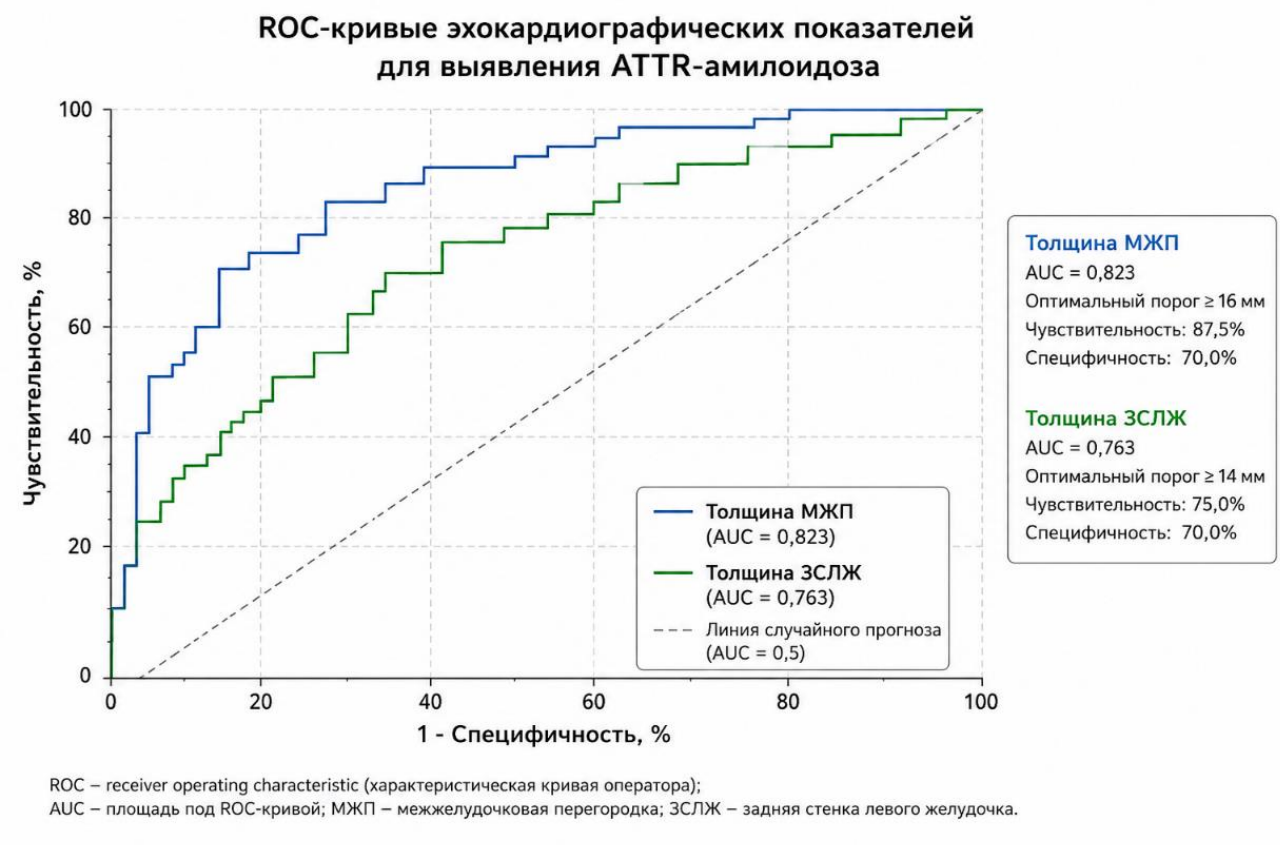


Рисунок 3 – Диаграмма. ROC-кривые толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка для диагностики ATTR-амилоидоза

Наибольшей диагностической эффективностью обладала толщина МЖП (AUC = 0,823), превосходившая ЗСЛЖ (AUC = 0,763). Пороговое значение толщины МЖП ≥ 16 мм обеспечивало чувствительность 87,5% и специфичность 70,0% для выявления ATTR-амилоидоза, тогда как для толщины ЗСЛЖ оптимальным являлось значение ≥ 14 мм (чувствительность 75,0%, специфичность 70,0%).

3.5. Морфофункциональные показатели по данным МРТ сердца

Для оценки особенностей структурного ремоделирования миокарда при различных типах амилоидоза был выполнен сравнительный анализ морфофункциональных показателей левого желудочка по данным МРТ сердца. Полученные результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Структурно-функциональные показатели левого желудочка у пациентов с различными типами амилоидоза

Показатель	**AL (n = 22)**	**ATTR (n = 16)**	**p**
КДО ЛЖ, мл	67,00 (55,00; 83,50)	66,50 (55,75; 78,00)	0,824
КСО ЛЖ, мл	28,00 (22,25; 34,75)	29,00 (24,00; 36,25)	0,745
ФВ ЛЖ, %	56,50 (52,25; 64,75)	55,50 (48,00; 63,75)	0,477
Масса миокарда ЛЖ, г	74,50 (61,00; 87,75)	103,00 (84,50; 125,75)	0,001
Индекс ремоделирования, г/мл	1,23 (1,08; 1,45)	1,59 (1,45; 1,76)	0,001

При сравнительном анализе морфофункциональных показателей левого желудочка по данным МРТ сердца статистически значимые различия между группами выявлены в отношении толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и индекса ремоделирования. Все перечисленные показатели были достоверно выше у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом (Таблица 12).

Показатели конечного диастолического объема, конечного систолического объема и фракции выброса левого желудочка статистически значимо не различались между группами. Межгрупповые различия статистической значимости не достигли ($p = 0,477$).

У пациентов с ATTR-амилоидозом отмечается более выраженное утолщение стенок левого желудочка по сравнению с группой AL. Медиана толщины МЖП при ATTR составила 17,0 мм против 14,0 мм при AL ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена для ЗСЛЖ: 15,5 мм против 13,0 мм соответственно ($p = 0,007$) (Рисунок 4).

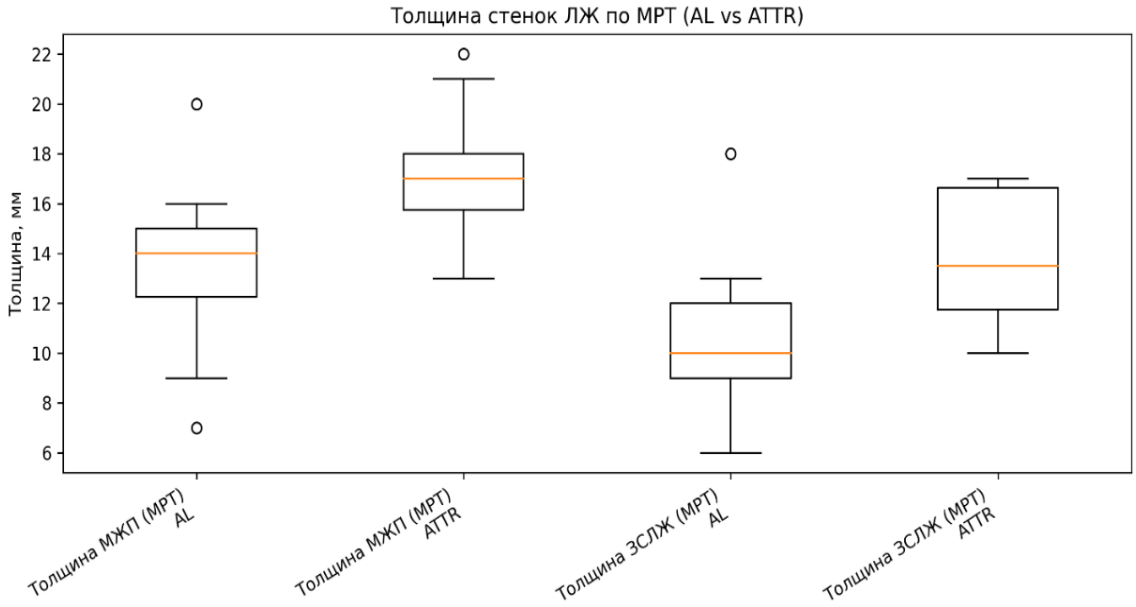


Рисунок 4 – Диаграмма размаха толщины стенок левого желудочка у пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом (по данным МРТ)

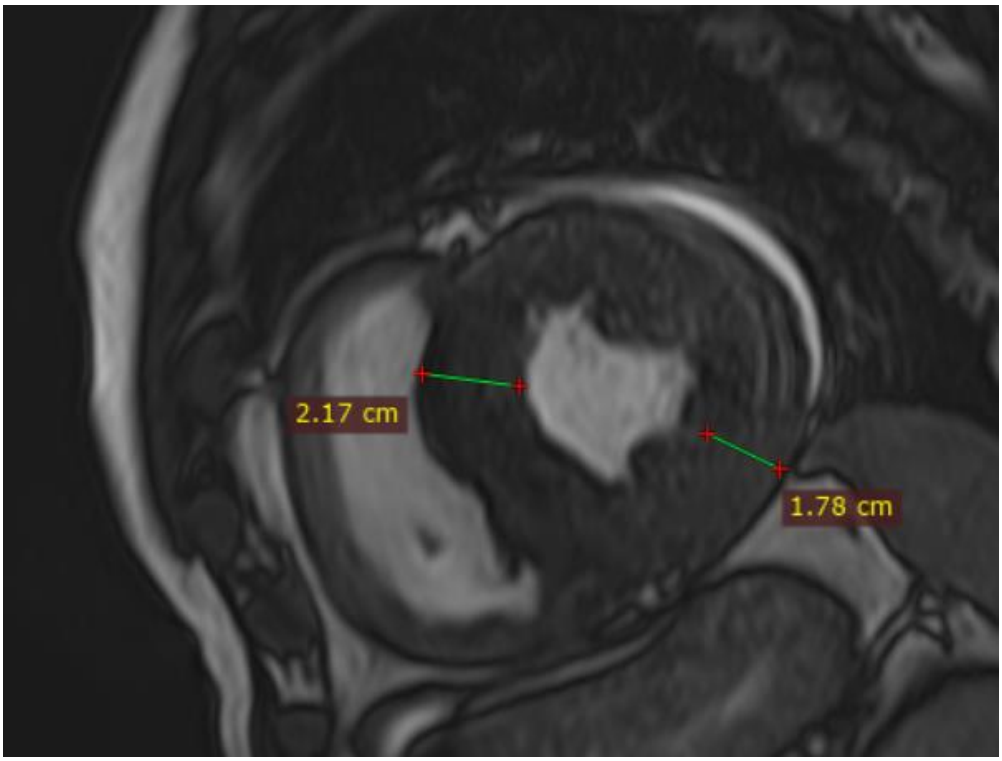


Рисунок 5 – МРТ сердца пациента с ATTR амилоидозом (оценка толщины стенок). (Авторский рисунок)

На Рисунке 5 представлен характерный пример концентрического утолщения стенок левого желудочка у пациента с ATTR-амилоидозом.

3.6. Характеристика паттернов позднего накопления гадолиния

Результаты анализа позднего накопления гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Частота вовлечения камер сердца по данным позднего накопления гадолиния в зависимости от типа амилоидоза

Показатель	AL (n = 22)	ATTR (n = 16)	p
LGE ЛЖ	20 (90,9%)	16 (100,0%)	0,499
LGE ПЖ	11 (50,0%)	15 (93,8%)	0,005
LGE предсердий	10 (45,5%)	13 (81,2%)	0,043

Позднее накопление гадолиния в левом желудочке выявлено у большинства пациентов независимо от типа амилоидоза. Вместе с тем для ATTR-амилоидоза было характерно более частое вовлечение правого желудочка и предсердий, что отражает большую распространенность амилоидной инфильтрации сердца по сравнению с AL-амилоидозом (Рисунок 6).

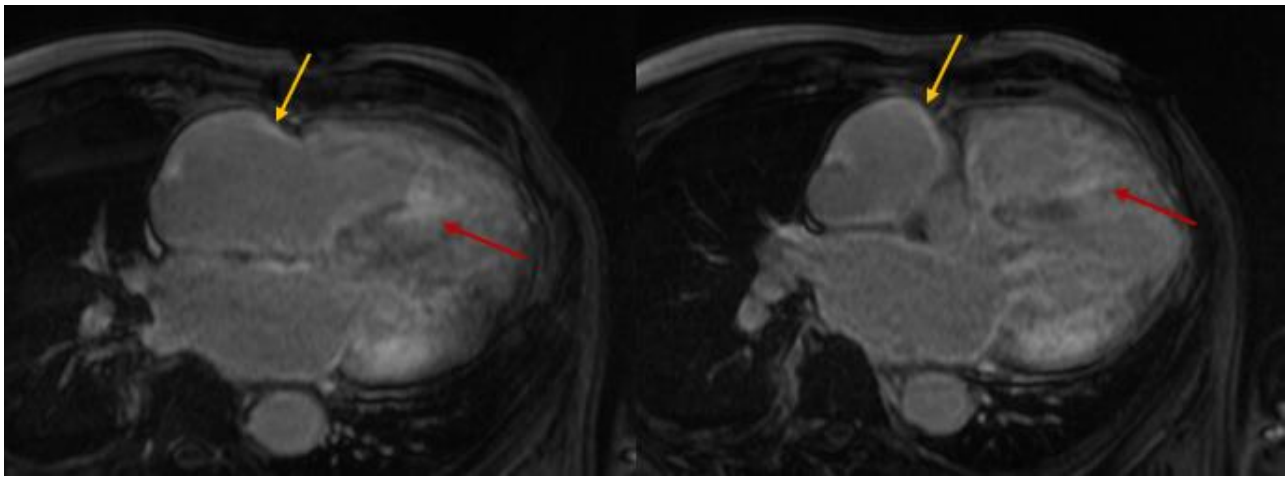


Рисунок 6 – МРТ сердца у пациента с ATTR типом амилоидоза. Накопление контрастного препарата стенками предсердий (желтые стрелки) и правым желудочком (красные стрелки). (Авторский рисунок)

При анализе сегментарной распространённости позднего накопления гадолиния было оценено 352 сегмента в группе AL-амилоидоза и 256 сегментов в группе ATTR-амилоидоза. Результаты анализа представлены на Рисунке 7 и в Таблице 14.

Для обеих групп наиболее характерным являлся субэндокардиальный паттерн накопления контрастного препарата, частота которого статистически значимо не различалась между AL- и ATTR-амилоидозом (p = 0,457). В то же время трансмуральный паттерн достоверно чаще выявлялся у пациентов с ATTR-амилоидозом, тогда как сегменты без признаков позднего накопления гадолиния чаще встречались при AL-амилоидозе (p < 0,0001 для обоих сравнений).

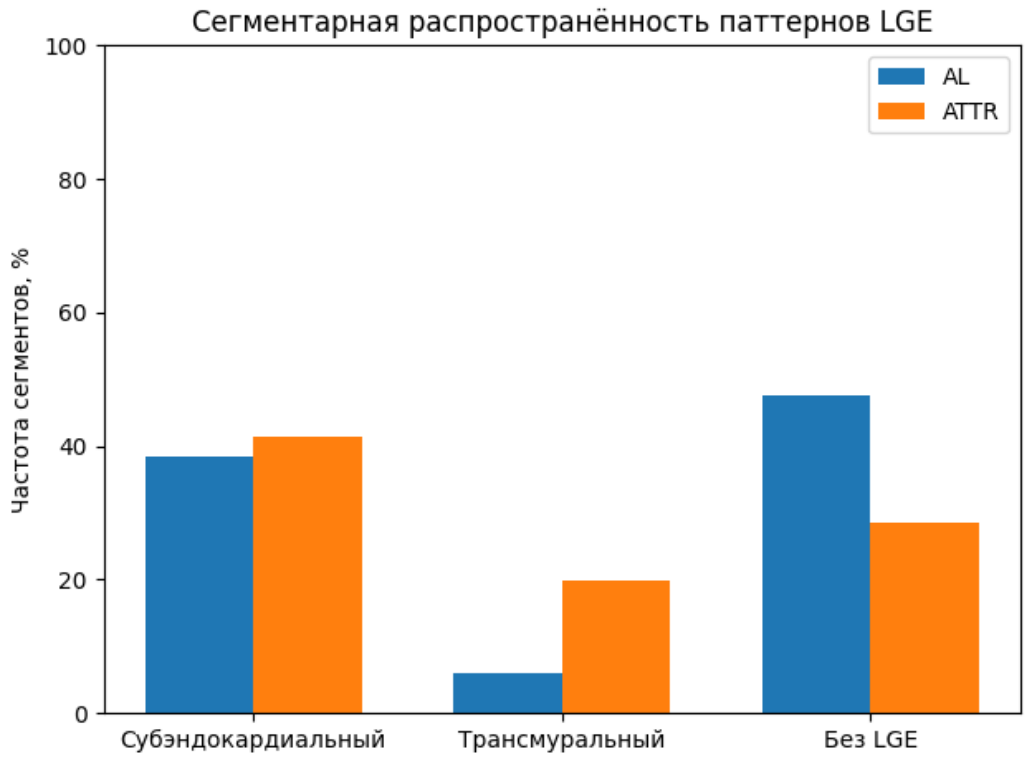


Рисунок 7 – Сегментарная распространённость паттернов LGE левого желудочка

При посегментном анализе распределения паттернов позднего накопления гадолиния статистически значимые различия между группами были выявлены преимущественно в нижнебоковых сегментах левого желудочка. Субэндокардиальный паттерн чаще регистрировался в среднем нижнебоковом сегменте у пациентов с AL-амилоидозом (p = 0,020), тогда как трансмуральное накопление достоверно чаще выявлялось в базальном и среднем нижнебоковых сегментах у пациентов с ATTR-амилоидозом (p = 0,002 и p = 0,00055 соответственно). В остальных сегментах статистически значимых различий между группами не обнаружено.

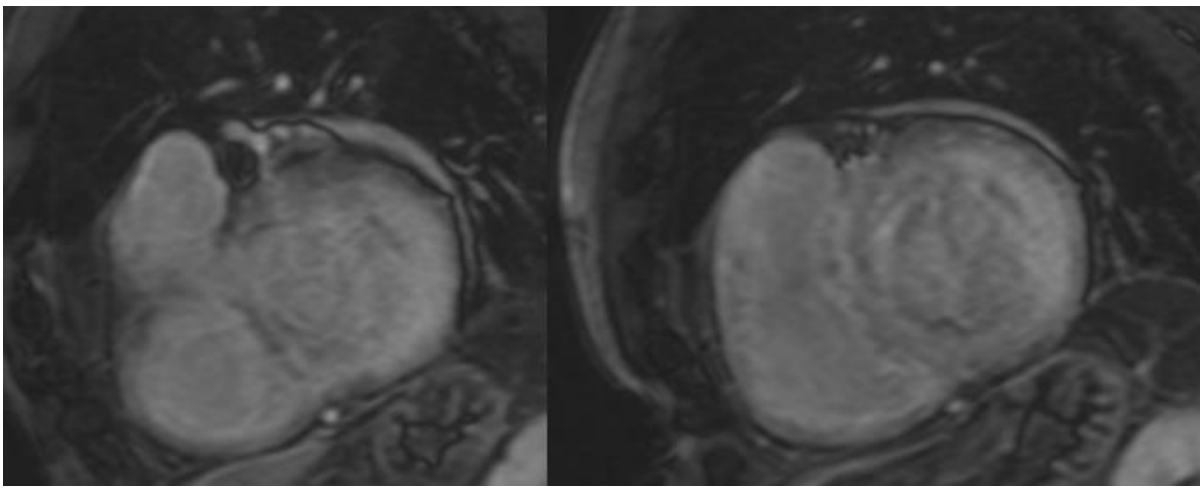


Рисунок 8 – LGE при ATTR типе амилоидоза – диффузное субэндокардиальное и трансмуральное накопление контрастного препарата. (Авторский рисунок)

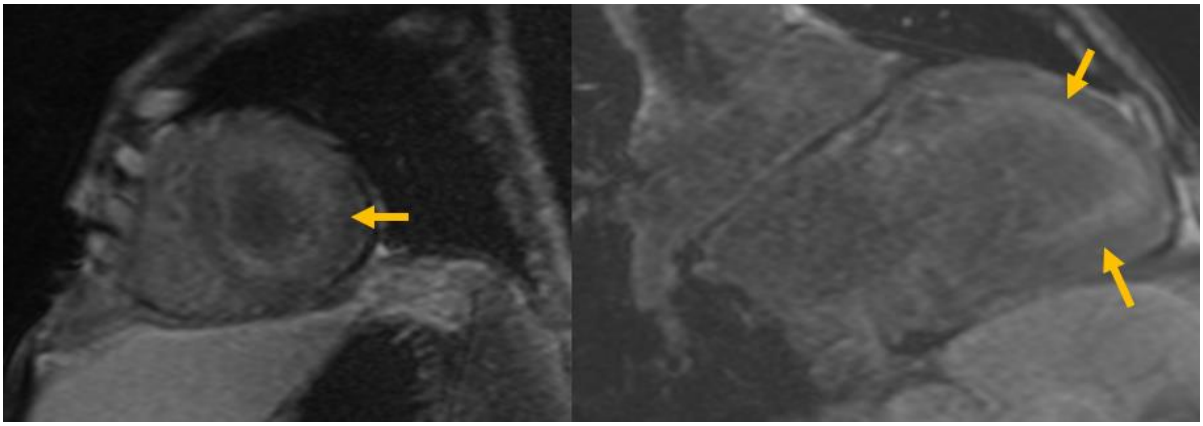


Рисунок 9 – LGE при AL типе амилоидоза – диффузное субэндокардиальное накопление контрастного препарата. (Авторский рисунок)

На Рисунках 8 и 9 представлены характерные варианты распределения позднего накопления гадолиния при различных типах кардиального амилоидоза. Для ATTR-амилоидоза было более характерно сочетание субэндокардиального и трансмурального накопления контрастного препарата, тогда как при AL-амилоидозе преобладал субэндокардиальный паттерн поражения миокарда [19].

Особого внимания заслуживает феномен одновременного субэндокардиального позднего накопления гадолиния в межжелудочковой перегородке со стороны левого и правого желудочков, формирующий характерный визуальный эффект «двойной линии». Данный признак достоверно чаще выявлялся у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом (93,8% против

31,8%; p < 0,001), что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного визуального маркера ATTR-амилоидоза (Рисунок 10).

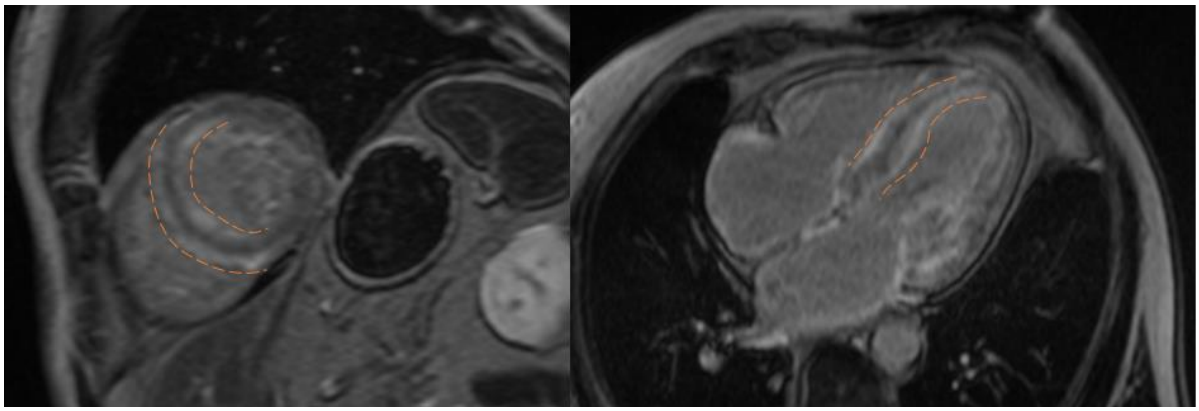


Рисунок 10 – МРТ сердца с LGE при ATTR амилоидозе. Субэндокардиальное накопление контрастного препарата в межжелудочковой перегородке со стороны левого и правого желудочка (пунктирные линии). (Авторский рисунок)

Анализ пациентов с наличием атипичного накопления контрастного препарата (изолированный интрамиокардиальный или субэпикардиальный паттерн LGE без признаков субэндокардиального или трансмурального поражения) показал, что данный вариант выявлен у 6 (27,3%) пациентов с AL-амилоидозом (Рисунок 11). В группе ATTR-амилоидоза подобных случаев зарегистрировано не было. Различия между группами были статистически значимыми (p = 0,03).

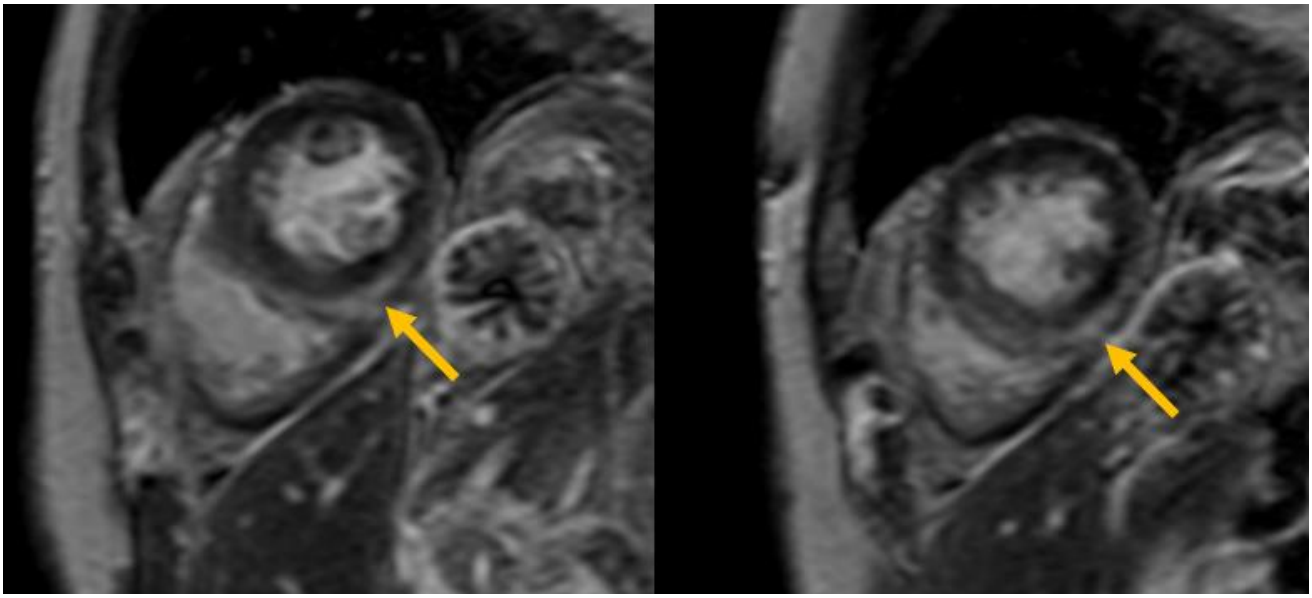


Рисунок 11 – Пример атипичного (субэпикардиального) накопления LGE при AL-амилоидозе (желтые стрелки). (Авторский рисунок)

Следует отметить, что у пациентов с ATTR-амилоидозом также регистрировались отдельные сегменты с интрамиокардиальным типом накопления контрастного препарата, однако во всех случаях они сочетались с субэндокардиальным и/или трансмуральным паттернами LGE (Таблица 14). Полностью атипичного варианта распределения LGE в группе ATTR-амилоидоза выявлено не было.

Таблица 14 – Сегментарная распространенность паттернов LGE

Паттерн	**AL (352 сегмента)**	**ATTR (256 сегмента)**	**p**
Отсутствие LGE, n (%)	168 (47,7%)	73 (28,5%)	< 0,0001
Атипичный, n (%)	28 (8,0%)	26 (10,2%)	0,41
Субэндокардиальный, n (%)	135 (38,4%)	106 (41,4%)	0,457
Трансмуральный, n (%)	21 (6,0%)	51 (19,9%)	< 0,0001

При анализе количества пораженных сегментов на пациента статистически значимые различия между группами выявлены только в отношении числа трансмуральных сегментов (Таблица 15). У пациентов с ATTR-амилоидозом количество трансмурально пораженных сегментов было достоверно выше по сравнению с пациентами с AL-амилоидозом (p = 0,0002).

Число субэндокардиальных сегментов и общее количество сегментов с поздним накоплением гадолиния статистически значимо не различались между группами.

Таблица 15 – Сравнение количества сегментов миокарда с поздним накоплением гадолиния (LGE) по данным МРТ сердца у пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом

Показатель	**AL (n = 22) Me [Q1; Q3]**	**ATTR (n = 16) Me [Q1; Q3]**	**p**
Субэндокардиальные сегменты	4,5 (0,25; 11,0)	7,5 (2,75; 8,0)	0,858
Трансмуральные сегменты	0,0 (0,0; 2,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0002
Всего сегментов с LGE	7,5 (3,25; 14,0)	13,0 (7,0; 14,25)	0,156

3.7. Полуколичественная оценка LGE по шкале QALE

При полуколичественной оценке позднего накопления гадолиния по шкале QALE значения были достоверно выше у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом 13,5 (13,0; 14,0) против 9,0 (2,0; 11,75) балла соответственно; p = 0,00017, что отражает большую распространенность и выраженность амилоидной инфильтрации миокарда при ATTR-амилоидозе (Рисунок 12).

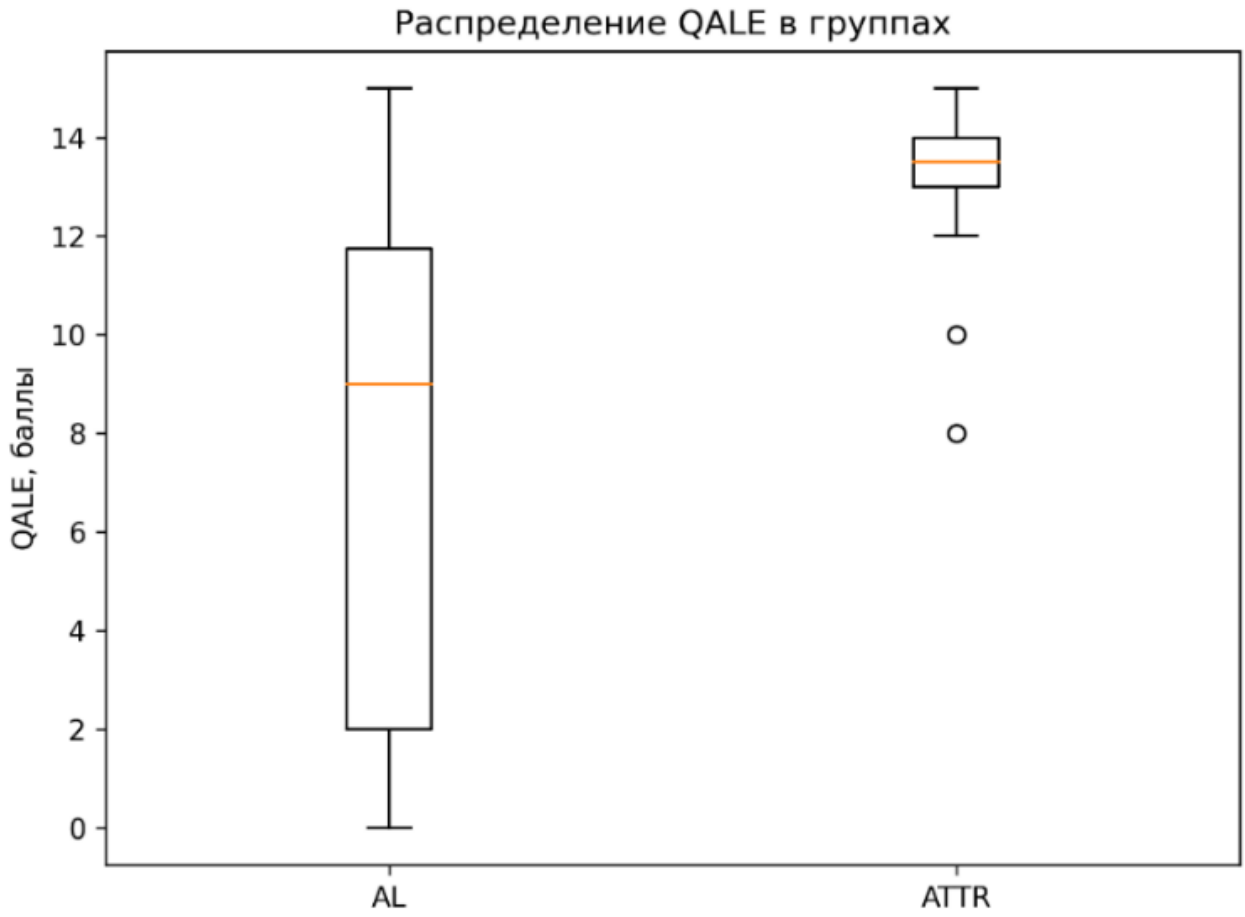


Рисунок 12 – Диаграмма размаха шкалы QALE в группах AL и ATTR

Для оценки диагностической эффективности шкалы QALE в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза был выполнен ROC-анализ (Рисунок 13).

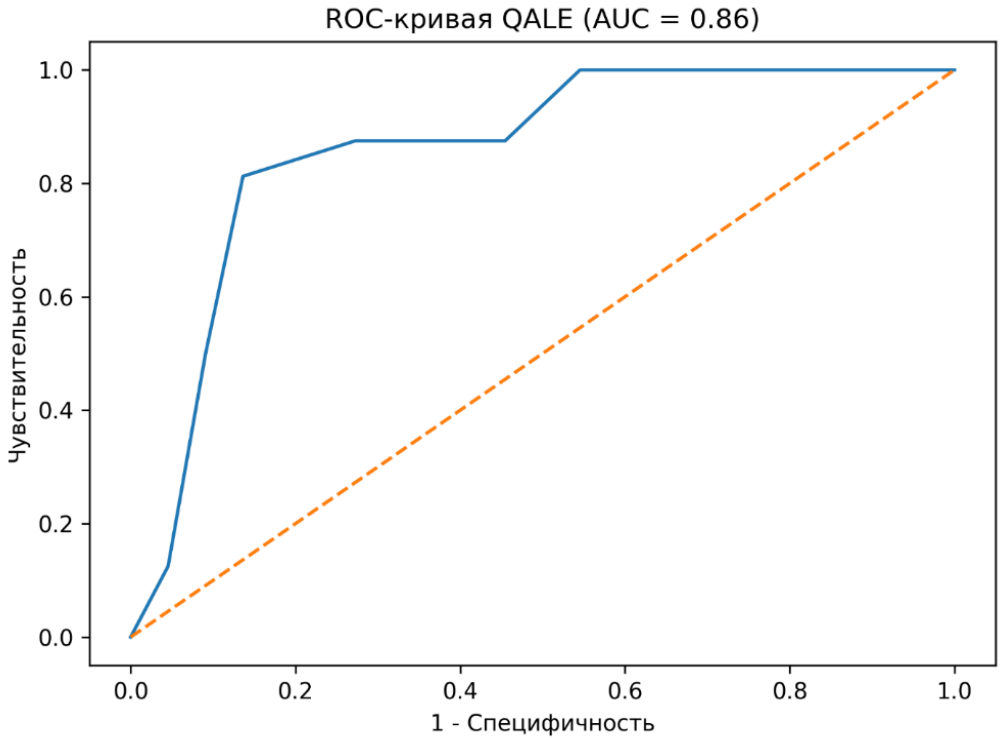


Рисунок 13 – ROC-кривая для показателя QALE (The query amyloid late enhancement). Непрерывная линия – оценка QALE, площадь под кривой (AUC) 0,86 [15]

По данным ROC-анализа площадь под кривой составила 0,86, что свидетельствует о высокой диагностической способности шкалы QALE. При использовании порогового значения QALE ≥ 13 баллов чувствительность метода составила 81,3%, специфичность – 86,4%, а общая диагностическая точность – 84,2%.

3.8. Анализ деформационных характеристик миокарда (strain-анализ)

У пациентов с ATTR-амилоидозом отмечалось более выраженное снижение показателей деформации миокарда по сравнению с AL-амилоидозом (Таблица 16).

Статистически значимые различия между группами выявлены для показателей GRS 2D (radial sax), GCS 2D и GLS 2D. При этом различий для параметров 3D-strain не получено ($p > 0,05$), что свидетельствует о большей диагностической значимости двумерных показателей деформации.

Таблица 16 – Показатели медианы strain-анализа в группах AL и ATTR (Me (Q1; Q3)

Показатель	AL Me [Q1; Q3]	ATTR Me [Q1; Q3]	p
GRS 2D (radial sax)	25,34 (18,91; 27,43)	18,57 (13,39; 21,05)	0,018
GRS 2D (radial lax)	20,12 (13,87; 22,77)	11,89 (9,03; 16,69)	0,063
GCS 2D	-15,11 (-15,60; -11,79)	-12,22 (-13,51; -8,52)	0,018
GLS 2D	-11,72 (-13,55; -9,66)	-9,02 (-9,99; -7,30)	0,028
GRS 3D	29,44 (23,54; 47,81)	20,12 (13,04; 35,73])	0,127
GCS 3D	-13,69 (-17,62; -11,18)	-13,49 (-14,25; -9,68)	0,212
GLS 3D	-7,97 (-10,87; -6,21)	-6,65 (-8,67; -5,18)	0,332

Для оценки возможности использования strain-параметров в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза выполнен ROC-анализ (Таблица 17, Рисунок 14). Наибольшую диагностическую эффективность продемонстрировали GRS 2D (radial sax) и GCS 2D (AUC = 0,787), а также GLS 2D (AUC = 0,767). Для данных показателей была отмечена высокая чувствительность при умеренной специфичности.

Таблица 17 – Результаты ROC-анализа параметров миокардиальной деформации для дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза

Показатель	AUC	Пороговое значение	Правило	Чувс.	Спец.	Диагностическая точность
GRS 2D (radial sax)	0,787	21,80	≤	0,90	0,73	0,80
GRS 2D (radial lax)	0,727	19,71	≤	1,00	0,53	0,72
GCS 2D	0,787	-14,51	≥	1,00	0,60	0,76
GLS 2D	0,767	-10,05	≥	0,80	0,73	0,76
GRS 3D	0,687	20,23	≤	0,60	0,80	0,72
GCS 3D	0,653	-16,21	≥	1,00	0,40	0,64
GLS 3D	0,620	-5,68	≥	0,50	0,80	0,68

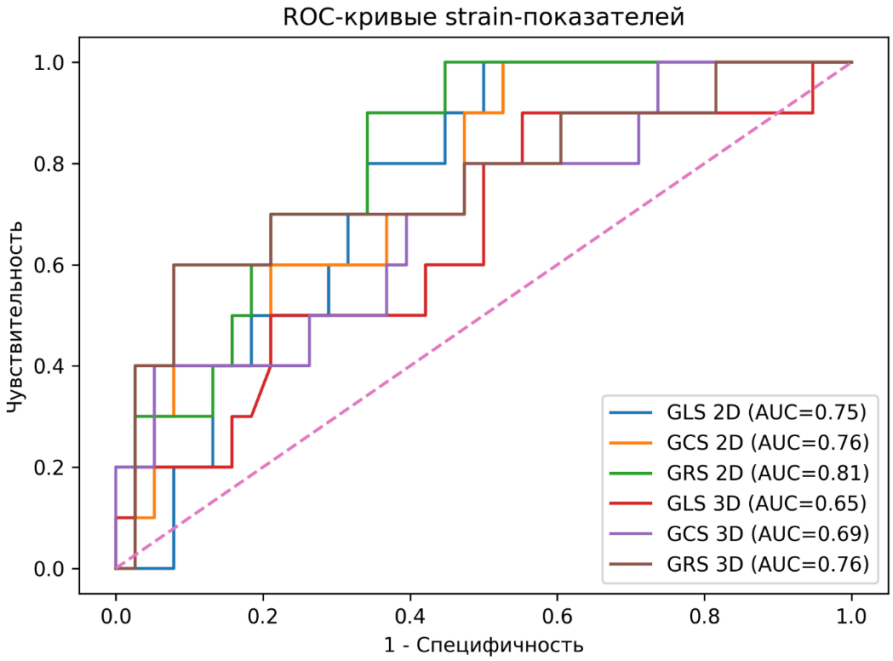


Рисунок 14 – ROC-кривые параметров миокардиальной деформации для дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза (Авторский рисунок)

Оценка деформации миокарда и предсердий

Наиболее выраженные межгрупповые различия выявлены для показателей деформации левого предсердия. Все параметры предсердного strain были достоверно ниже у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом. Наибольшие различия отмечены для показателя LA Long-Axis Strain 4 chamber (p = 0,001). Также статистически значимые различия выявлены для показателей деформации правого предсердия и левого желудочка (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика показателей продольной деформации предсердий и левого желудочка при AL- и ATTR-амилоидозе

Показатели	**AL Me (Q1; Q3)**	**ATTR Me (Q1; Q3)**	**p**
LA Long-Axis Strain 2 и 4 камеры	11,94 (8,18; 18,92)	3,52 (1,73; 9,10)	0,002
LA Long-Axis Strain 2 камеры	13,18 (7,73; 20,66)	4,32 (1,52; 11,48)	0,014
LA Long-Axis Strain 4 chamber	9,45 (6,55; 16,91)	2,33 (-0,24; 6,52)	0,001
RA Long-Axis Strain 4 камеры	18,05 (8,78; 26,73)	7,74 (4,04; 12,63)	0,013

Продолжение Таблицы 18

LV Long-Axis Strain 2 и 4 камеры	-10,15 (-14,46; -6,28)	-6,50 (-7,89; -4,78)	0,027
LV Long-Axis Strain 2 камеры	-9,13 (-10,85; -5,81)	-6,29 (-7,45; -4,12)	0,010
LV Long-Axis Strain 4 камеры	-11,21 (-15,67; -7,48)	-7,03 (-8,95; -5,65)	0,028

По данным ROC-анализа наибольшей диагностической эффективностью обладал показатель LA Long-Axis Strain 4 chamber (AUC = 0,83), тогда как остальные показатели продемонстрировали умеренную диагностическую способность (AUC 0,72–0,81) (Таблица 19, Рисунок 18). Для LA Long-Axis Strain 4 chamber оптимальным диагностическим порогом являлось значение ≤ 4,78%, при чувствительности 73,3% и специфичности 90,0%.

Таблица 19 – Площадь под ROC-кривой (AUC) показателей продольной деформации предсердий и левого желудочка в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза

Показатели	**AUC**
LA Long-Axis Strain 4 камеры	0,83
LA Long-Axis Strain 2 и 4 камеры	0,81
LV Long-Axis Strain 2 камеры	0,76
RA Long-Axis Strain 4 камеры	0,75
LA Long-Axis Strain 2 камеры	0,75
LV Long-Axis Strain 2 and 4 камеры	0,72
LV Long-Axis Strain 4 камеры	0,72

Использование комбинированной модели, включающей показатели деформации левого и правого предсердий, позволило повысить диагностическую эффективность до AUC = 0,84. Максимальная диагностическая точность была достигнута при использовании расширенной модели, включавшей LA Long-Axis Strain 4 chamber, RA Long-Axis Strain 4 chamber и LV Long-Axis Strain 2 chamber (AUC = 0,88) (Рисунки 15–18).

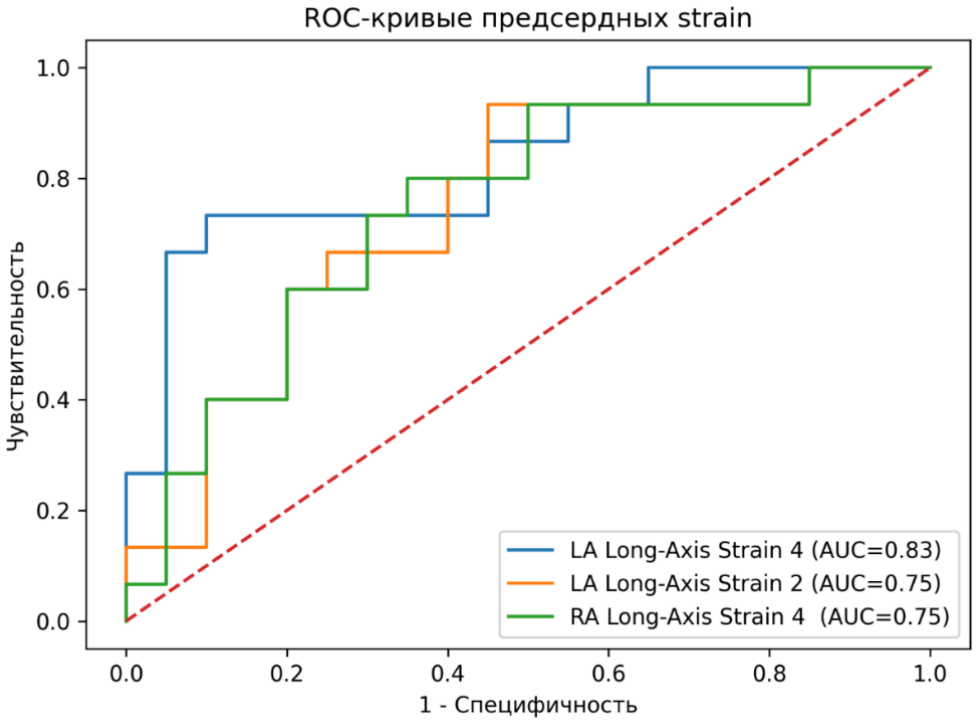


Рисунок 15 – ROC-кривые показателей продольной деформации предсердий в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза (Авторский рисунок)

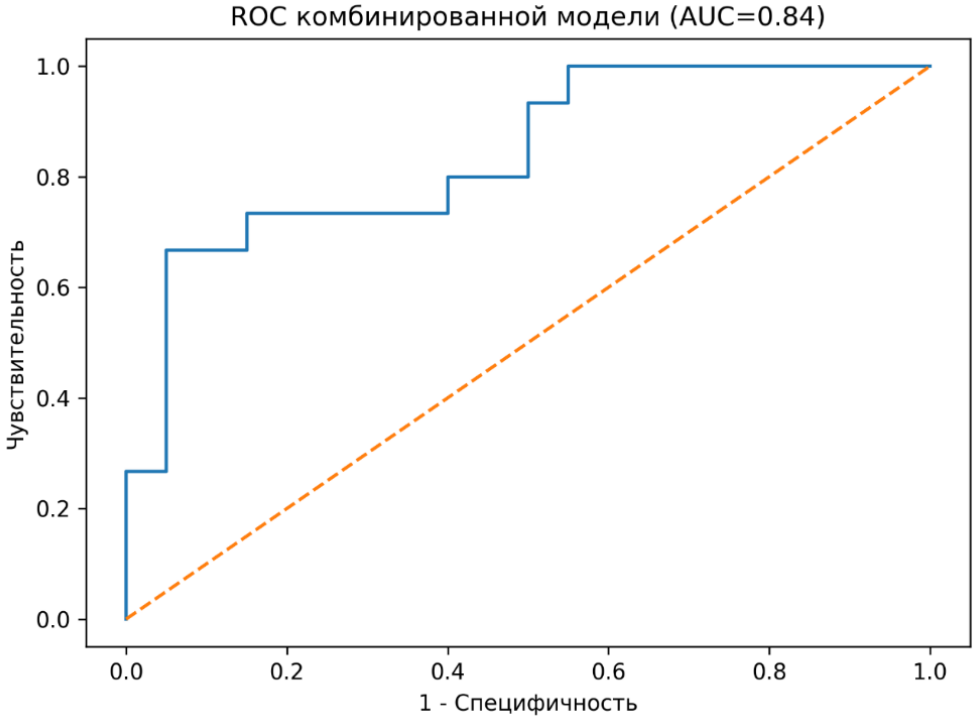


Рисунок 16 – ROC-кривая комбинированной модели для дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза (AUC = 0,84) (Авторский рисунок)

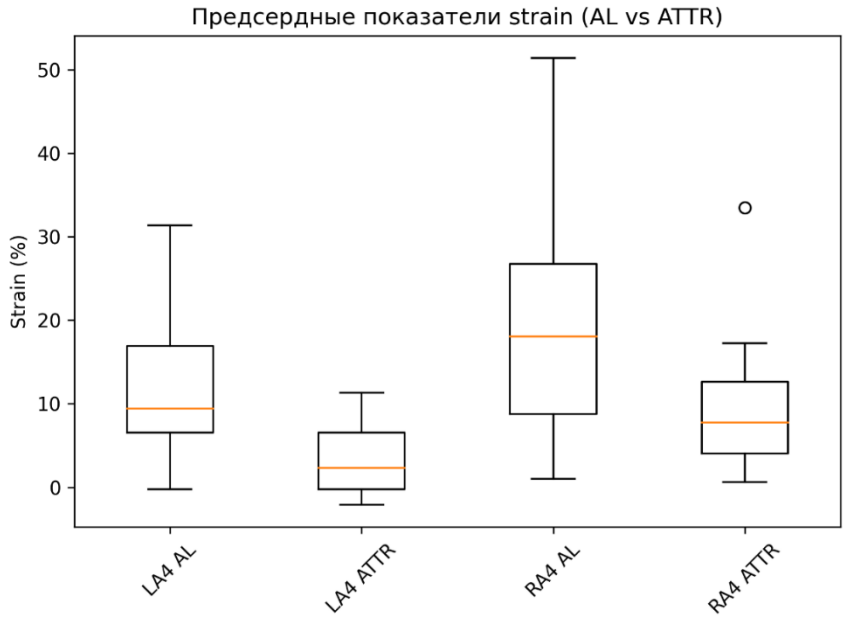


Рисунок 17 – Сравнительный анализ (диаграмма размаха) показателей продольной деформации левого и правого предсердий при AL- и ATTR-амилоидозе (Авторский рисунок)

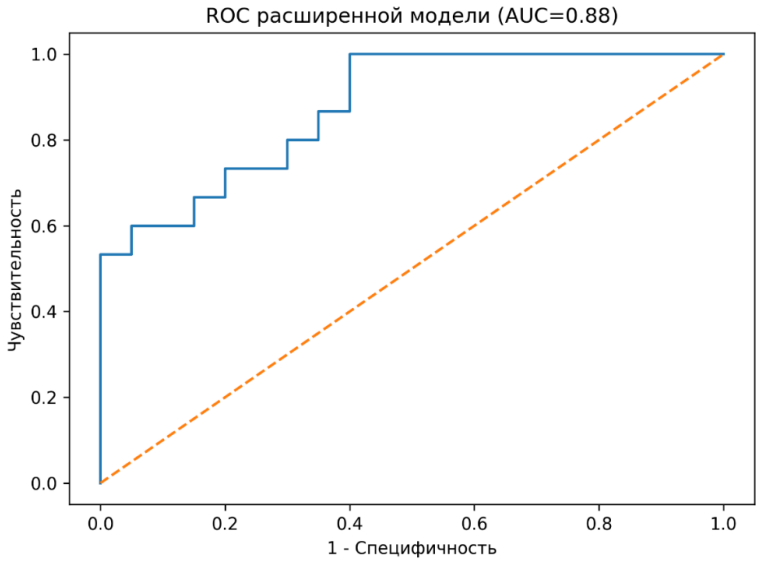


Рисунок 18 – ROC-кривая расширенной модели в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза (AUC = 0,88) (Авторский рисунок)

По данным корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная связь между показателями предсердной деформации и выраженностью амилоидной инфильтрации миокарда по шкале QALE (Таблица 20). Наиболее

сильная корреляция наблюдалась для показателя RA Long-Axis Strain 4 chamber (ρ = -0,62; p < 0,001). Кроме того, показатели предсердной деформации коррелировали с количеством трансмурально поражённых сегментов, что отражает взаимосвязь глубины инфильтрации миокарда и нарушения его деформационных характеристик (Рисунок 19).

Таблица 20 – Корреляция показателей миокардиальной деформации с QALE и выраженностью трансмурального поражения

Показатель	**ρ (strain–QALE)**	**p**	**ρ (strain–transmural)**	**p**
LA4	-0,50	0,002	-0,39	0,021
RA4	-0,62	0,00007	-0,47	0,004
LV2	0,36	0,034	0,21	0,234

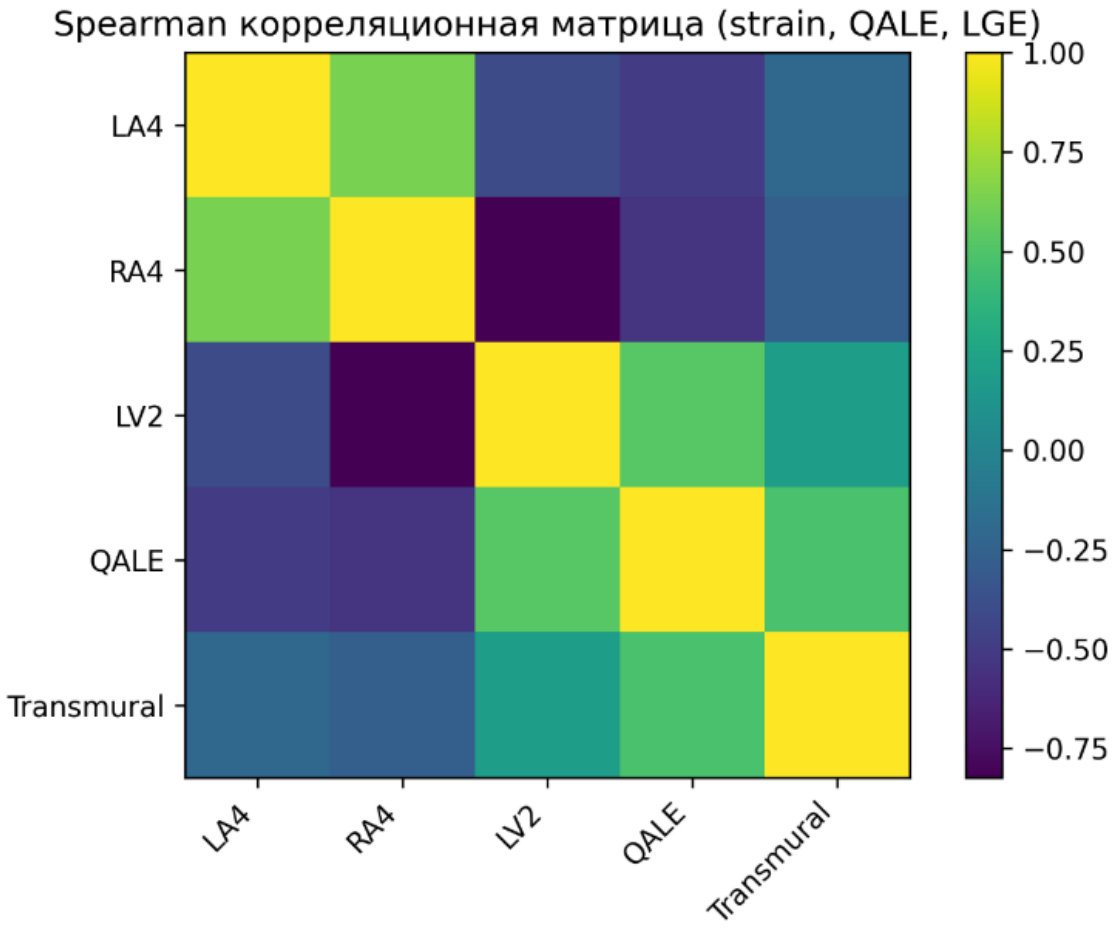


Рисунок 19 – Тепловая карта корреляции показателей QALE, трансмуральности накопления, деформации предсердий и миокарда ЛЖ

3.9. Индекс ремоделирования левого желудочка

Индекс ремоделирования левого желудочка (ИР ЛЖ), рассчитанный как отношение массы миокарда левого желудочка к конечному диастолическому объему (Масса ЛЖ / КДО ЛЖ), был проанализирован в группах AL- и ATTR-амилоидоза.

Индекс ремоделирования левого желудочка был достоверно выше у пациентов с ATTR-амилоидозом по сравнению с AL-амилоидозом (p = 0,0011), что отражает более выраженное концентрическое ремоделирование миокарда при ATTR-форме заболевания (Рисунок 20).

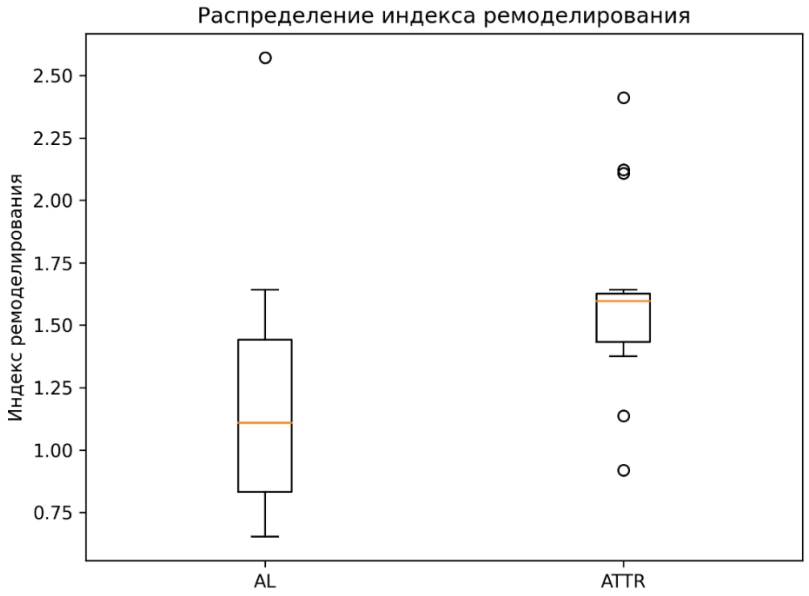


Рисунок 20 – Распределение индекса ремоделирования левого желудочка у пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом

Для оценки диагностической эффективности индекса ремоделирования в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза был выполнен ROC-анализ (Рисунок 21).

По данным ROC-анализа площадь под кривой составила 0,82, что соответствует хорошей диагностической способности показателя. Оптимальное пороговое значение индекса ремоделирования в исследуемой выборке составило ≥

1,375, при чувствительности 87,5%, специфичности 68,2% и диагностической точности 76,3%.

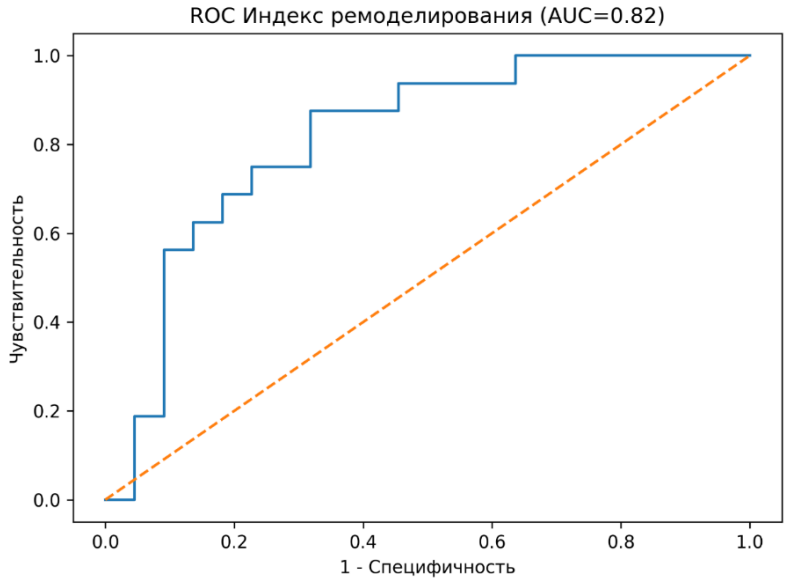


Рисунок 21 – ROC-кривая индекса ремоделирования левого желудочка в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза (AUC = 0,82)

Повышенный индекс ремоделирования ассоциировался с кратным увеличением вероятности ATTR-амилоидоза (OR = 15,0; 95% ДИ 2,65–84,79).

Среди исследованных морфофункциональных МРТ-показателей индекс ремоделирования продемонстрировал одну из наиболее высоких диагностических характеристик при дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза.

3.10. Корреляционный анализ клинико-инструментальных показателей

Результаты корреляционного анализа представлены на Рисунке 22.

В общей когорте пациентов выявлена умеренная положительная корреляция между полуколичественной оценкой позднего накопления гадолиния по шкале QALE и уровнем NT-proBNP (ρ = 0,37; p = 0,031), а также индексом ремоделирования левого желудочка (ρ = 0,51; p = 0,0011). Кроме того, индекс

ремоделирования демонстрировал положительную корреляцию с уровнем NT-proBNP (ρ = 0,44; p = 0,0091) и функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA (ρ = 0,43; p = 0,0087). Статистически значимой связи индекса ремоделирования с уровнем тропонина I не выявлено (p = 0,892) [19].

Показатели предсердной деформации были обратно связаны с выраженностью амилоидной инфильтрации миокарда и индексом ремоделирования. Наиболее сильная корреляция выявлена для RA Long-Axis Strain 4 chamber и показателя QALE (ρ = -0,62; p < 0,001). Также установлена отрицательная корреляция между индексом ремоделирования и показателями деформации левого и правого предсердий (ρ = -0,42 и ρ = -0,47 соответственно).

При раздельном анализе групп наиболее выраженные корреляционные связи выявлены у пациентов с AL-амилоидозом. В данной группе установлена сильная положительная корреляция между QALE и уровнем NT-proBNP (ρ = 0,61; p = 0,006), а также между QALE и индексом ремоделирования левого желудочка (ρ = 0,64; p = 0,001). В группе ATTR статистически значимых корреляций между указанными показателями не получено (p > 0,05).

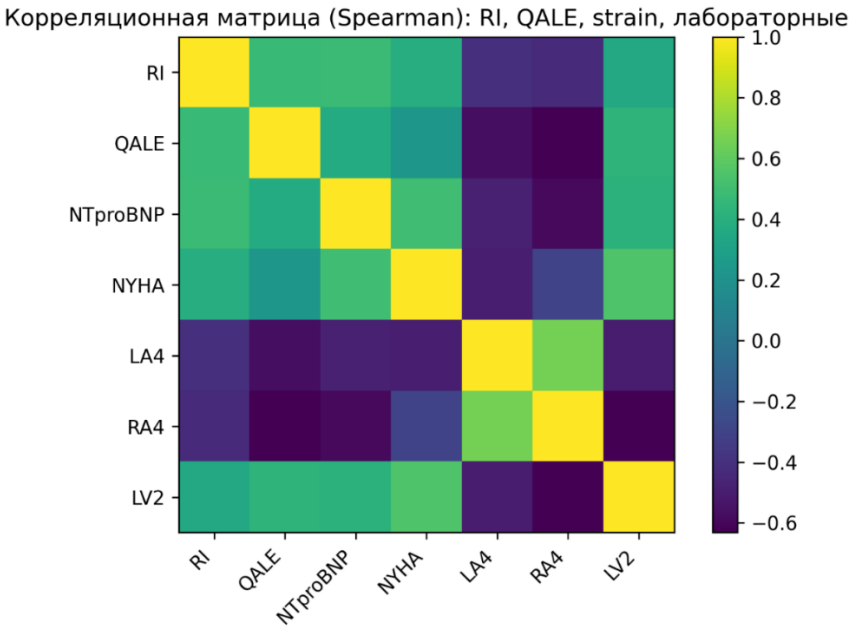


Рисунок 22 – Тепловая карта корреляции показателей QALE, индекса ремоделирования, NT-proBNP и параметров деформации миокарда и предсердий

3.11. Разработка диагностических критериев дифференциации AL- и ATTR-амилоидоза и алгоритма диагностики

В качестве потенциальных диагностических критериев были проанализированы полуколичественная оценка позднего накопления гадолиния по шкале QALE, индекс ремоделирования левого желудочка, наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и 11 левого желудочка, возраст пациента, наличие протеинурии и наличие патологического зубца Q на электрокардиограмме (Таблица 21).

Таблица 21 – Однофакторный анализ предикторов ATTR-амилоидоза (отношение шансов на 1 SD)

Показатель	**ОШ на 1 SD**	**95% ДИ**	**p**
Возраст	2,9	1,5–5,8	0,002
Отсутствие протеинурии	8,7	2,4–31,2	< 0,001
Индекс ремоделирования ЛЖ	1,57	1,13–2,18	0,008
QALE	1,11	1,04–1,20	0,004
Трансмуральное накопление в сегменте 5	1,28	1,02–1,61	0,034
Трансмуральное накопление в сегменте 11	3,69	1,42–9,59	0,007
LA Long-Axis Strain 4 chamber	0,82	0,69–0,97	0,021
Патологический зубец Q	0,41	0,15–1,11	0,081

Результаты внутренней валидации моделей представлены в Таблице 22. Наибольшую диагностическую эффективность продемонстрировала комбинированная модель, включавшая показатели QALE, индекс ремоделирования левого желудочка, наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11 левого желудочка, возраст и наличие протеинурии. Добавление клинических параметров позволило повысить диагностическую эффективность модели по сравнению с использованием только МР-критериев (Рисунок 23).

Таблица 22 – Сравнение диагностических моделей (внутренняя проверка LOOCV)

Модель	n	AUC Исходная модель	AUC LOOCV	Se	Sp	Acc
QALE	38	0,888	0,869	87,5%	90,9%	89,5%
RI	38	0,815	0,767	87,5%	68,2%	76,3%
Возраст	38	0,812	0,773	50,0%	100,0%	78,9%
Протеинурия	38	0,901	0,810	93,8%	86,4%	89,5%
Патологический Q	37	0,716	0,503	81,2%	61,9%	70,3%
QALE+RI+t5/t11	38	0,929	0,847	87,5%	90,9%	89,5%
QALE+RI+t5/t11+возраст	38	0,949	0,898	100,0%	77,3%	86,8%
QALE+RI+t5/t11+ протеинури	38	0,986	0,938	93,8%	95,5%	94,7%
QALE+RI+t5/t11+ патологический Q	37	0,967	0,911	100,0%	90,5%	94,6%
QALE+RI+t5/t11+возраст+ протеинурия	38	0,986	0,955	100,0%	90,9%	94,7%
QALE+RI+t5/t11+возраст+ протеинурия+патологический Q	37	0,996	0,952	93,8%	100,0%	97,3%

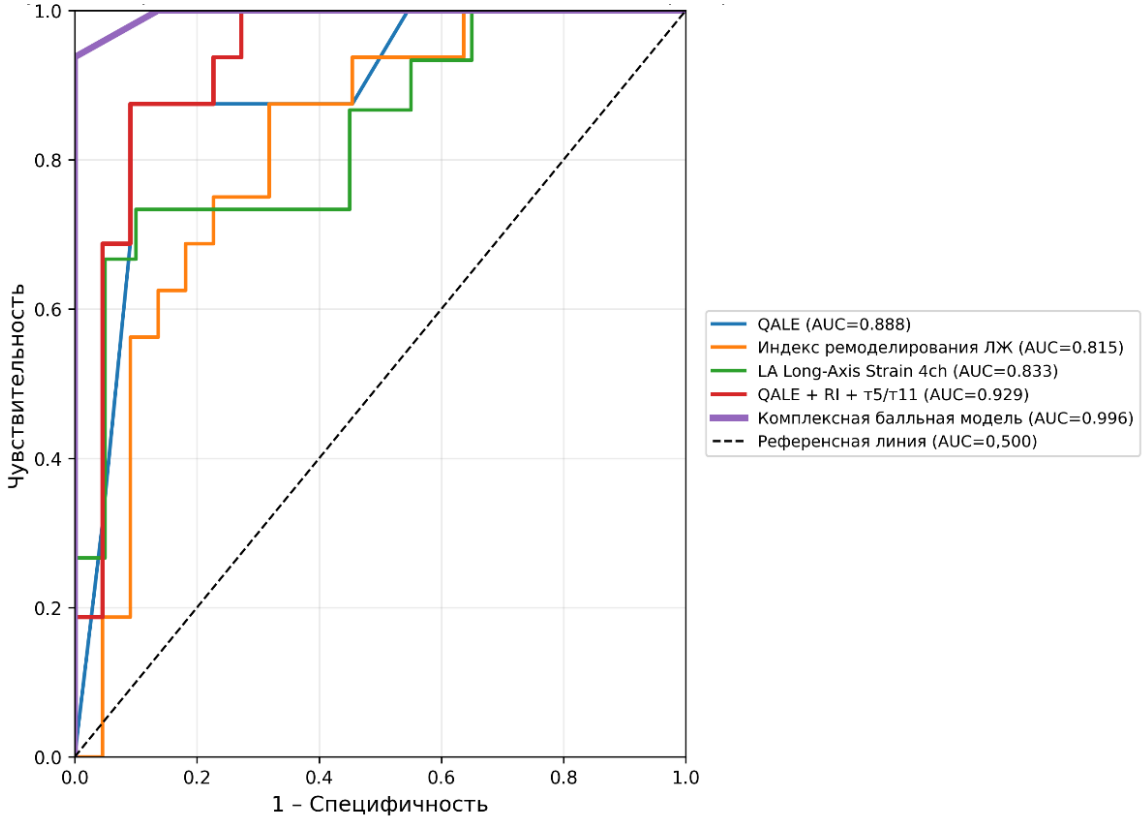


Рисунок 23 – Сравнительный ROC-анализ отдельных и комбинированных диагностических критериев дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца

На основании наиболее информативных показателей разработан диагностический алгоритм, включающий четыре критерия: значение QALE ≥ 13

баллов, индекс ремоделирования ≥ 1,375, наличие трансмурального накопления в сегментах 5 и/или 11, а также показатель LA Long-Axis Strain 4 chamber ≤ 3,51%. Каждому критерию присваивался 1 балл, после чего рассчитывался суммарный диагностический балл от 0 до 4.

Таблица 23 – Диагностическая эффективность алгоритма

Порог	**Чувствительность**	**Специфичность**	**Точность**
≥ 2	100,0%	80,0%	88,6%
≥ 3	93,3%	90,0%	91,4%
≥ 4	86,7%	100,0%	94,3%
≥ 5	60,0%	100,0%	82,9%

На основе наиболее информативных клинико-инструментальных показателей разработана балльная шкала ATTR-score, включающая QALE ≥ 13 баллов, индекс ремоделирования ЛЖ ≥ 1,375, наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11, возраст ≥ 79 лет, отсутствие протеинурии и LA Long-Axis Strain 4 chamber ≤ 3,51%. Каждый критерий оценивался в 1 балл, суммарный показатель варьировал от 0 до 6 баллов. При пороговом значении ≥ 4 баллов чувствительность алгоритма составила 86,7%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 94,3%, площадь под ROC-кривой – 0,987.

3.12. Клинические примеры

Клинический пример № 1

Пациентка П., 68 лет, была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова» в связи с болевым синдромом за грудиной. С учетом клинической картины первично рассматривался острый коронарный синдром. Однако при

обследовании (коронарография) гемодинамически значимого поражения коронарных артерий выявлено не было.

Из анамнеза известно, что в течение многих лет пациентка страдала артериальной гипертензией с максимальными значениями артериального давления до 230/120 мм рт. ст. В 2022 году перенесла новую коронавирусную инфекцию, после чего стала отмечать тенденцию к снижению артериального давления (до 90/70 мм рт. ст.), прогрессирующую слабость и снижение толерантности к физической нагрузке. В последующие годы неоднократно госпитализировалась в кардиологические стационары по поводу подозрения на ишемическую болезнь сердца; при многочисленных коронарографиях – без значимого стенозирования коронарных артерий.

В клинической картине преобладали одышка при минимальной физической нагрузке, эпизоды сердцебиения и головокружения.

Лабораторные показатели характеризовались повышением уровня NT-proBNP до 1253 пг/мл, тропонина I до 0,039 нг/мл.

По данным эхокардиографии выявлено утолщение межжелудочковой перегородки до 13 мм, после чего выполнена МРТ сердца (август 2025 года) продемонстрировала МР-картину, соответствующую болезни накопления (амилоидозу) (Рисунок 24).

С учетом сочетания утолщения стенок миокарда, повышения натрийуретических пептидов и отсутствия ишемического поражения коронарных артерий пациентке выполнено расширенное гематологическое обследование. Иммунохимический анализ сыворотки крови выявил значительное повышение свободных легких цепей λ-типа до 445 мг/л при снижении соотношения κ/λ до 0,04. В суточной моче обнаружен белок Бенс–Джонса (следы). Концентрация иммуноглобулинов оставалась в пределах референсных значений.

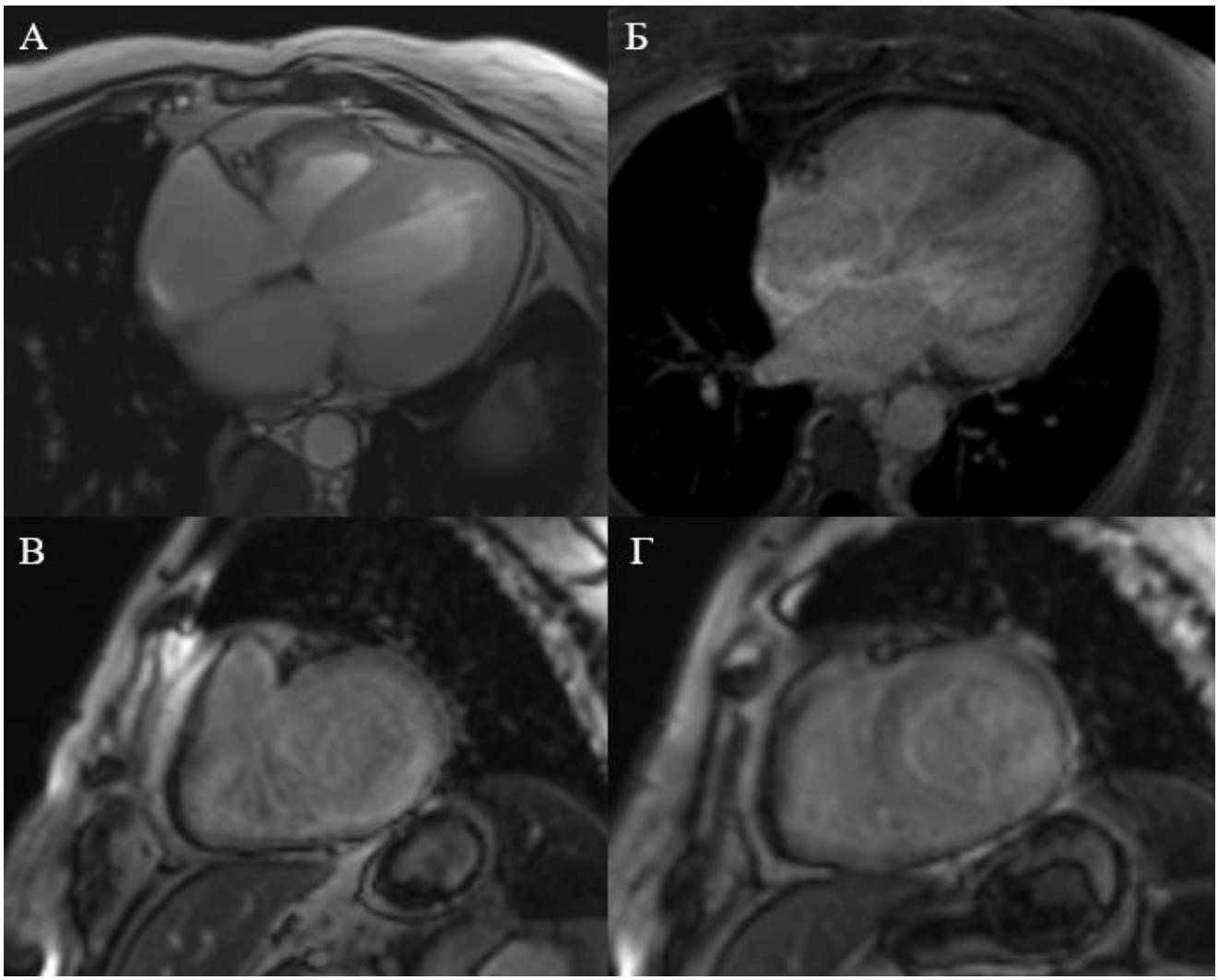


Рисунок 24 – МРТ сердца пациента П. с AL типом амилоидоза:
А, Б – четырехкамерная проекция, В, Г – короткая ось.
Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина МЖП до 14 мм, задней стенки до 13 мм). Глобальная систолическая функция левого желудочка умеренно снижена, ФВ 48%. В отсроченную фазу контрастирования определяется диффузное субэндокардиальное и трансмуральное накопление контрастного препарата, более выраженное в базальных и средних отделах миокарда левого желудочка, а также в свободной стенке правого желудочка

Биопсия подкожно-жировой клетчатки с окраской Конго-красным выявила слабое зеленоватое свечение в поляризованном свете по периферии сосудов, что соответствует отложению амилоида.

С учётом совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз первичного системного AL-амилоидоза II стадии по классификации Mayo 2004 с поражением сердца, нервной системы и кишечника.

Клинический пример № 2

Пациент А., 74 года, обратился с жалобами на прогрессирующую одышку при физической нагрузке (при ходьбе около 200 м), общую слабость, отеки нижних конечностей, эпизоды головокружения при смене положения тела, а также снижение массы тела на 10 кг в течение последних 6 месяцев. Также отмечал такие симптомы как онемение и покалывание в пальцах кистей, снижение чувствительности, нарушение походки.

Из анамнеза известно, что с 2019 года пациента стала беспокоить постепенно нарастающая одышка при физической нагрузке. В том же году на ЭКГ впервые зарегистрировано трепетание предсердий. В 2023 году пациент был госпитализирован по поводу ишемической болезни сердца; при коронарографии выявлен значимый стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, выполнено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием.

При лабораторном обследовании отмечалось значительное повышение уровня NT-proBNP до 5513 нг/л (при норме < 125 нг/л), также выявлено повышение уровня тропонина I до 0,0929 нг/мл (норма < 0,023 нг/мл).

По данным эхокардиографии выявлена выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина МЖП 19 мм, ЗСЛЖ 18 мм) при сохраненной ФВ ЛЖ (56%). Отмечалось снижение глобальной продольной деформации миокарда (GLS −9,8%) и дилатация обоих предсердий. На ЭКГ определялось трепетание предсердий и низкий вольтаж комплекса QRS.

Совокупность этих признаков позволила заподозрить инфильтративное поражение миокарда.

С целью уточнения диагноза пациенту выполнена МРТ сердца, по данным которой в отсроченную фазу выявлено субэндокардиальное и трансмуральное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочков, а также накопление стенками предсердий и ПЖ (Рисунок 25).

При сцинтиграфии миокарда с технецием-99m отмечалось интенсивное накопление радиофармпрепарата (Grade 3 по шкале ASNC).

При дообследовании признаков моноклональной секреции выявлено не было, генетическое исследование гена TTR патогенных мутаций не выявило. На основании совокупности данных установлен диагноз транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-амилоидоз дикого типа).

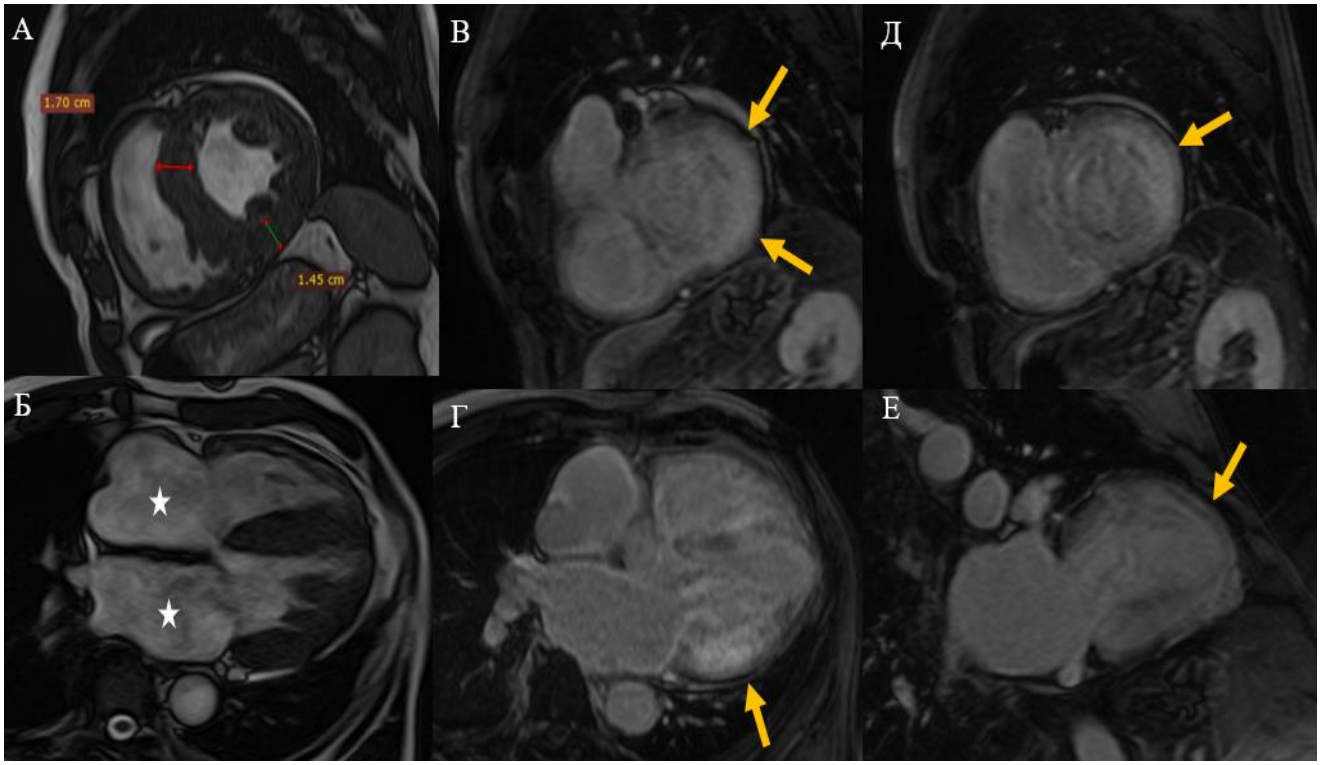


Рисунок 25 – МРТ сердца пациента А. с ATTR типом амилоидоза:
А, В, Д – короткая ось, Б, Г – четырехкамерная проекция, Е – двухкамерная проекция. Гипертрофия миокарда левого желудочка до 17 мм в области МЖП. Дилатация правого и левого предсердий, рестриктивный тип сердца. В отсроченную фазу контрастирования определяется диффузное субэндокардиальное и трансмуральное накопление контрастного препарата в миокарде обоих желудочков и предсердий, характерное для амилоидного поражения миокарда [19]

Пациенту рекомендована терапия стабилизатором транстиретина – тафамидисом в сочетании с базисной терапией хронической сердечной недостаточности.

Клинический пример № 3

Пациентка Т., 60 лет, поступила с жалобами на выраженную одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, сердцебиение, общую слабость и отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что в 2019 году пациентке выполнено оперативное лечение по поводу двустороннего синдрома карпального канала. В последующем появились одышка при физической нагрузке, снижение толерантности к нагрузке, периферическая полинейропатия и признаки хронической сердечной недостаточности. В 2020 году диагностирована множественная миелома с секрецией легких цепей каппа-типа, по результатам морфологического исследования подтвержден AL-амилоидоз.

В 2020 году при эхокардиографии выявлены симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки до 16 мм, задней стенки до 17 мм), дилатация обоих предсердий, выраженная диастолическая дисфункция при сохранной фракции выброса левого желудочка. Уровень BNP составил 4274 пг/мл. С учетом несоответствия выраженности гипертрофии миокарда степени артериальной гипертензии пациентке выполнена МРТ сердца.

По данным исследования определялись признаки инфильтративной кардиомиопатии: концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, дилатация предсердий, а также диффузное субэндокардиальное накопление контрастного препарата с вовлечением стенок предсердий, характерное для амилоидного поражения сердца. Полученные данные в сочетании с результатами гематологического обследования позволили подтвердить диагноз AL-амилоидоза сердца.

В дальнейшем пациентка получала программную противоопухолевую терапию по поводу множественной миеломы. Несмотря на проводимое лечение, отмечалось прогрессирование кардиального поражения с развитием пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма и нарастанием симптомов сердечной недостаточности.

В январе 2024 года пациентка была госпитализирована с клинической картиной декомпенсации сердечной недостаточности. При поступлении уровень NT-proBNP составил 16084 пг/мл, тропонина Т – 260,9 пг/мл. По данным эхокардиографии сохранялись симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, дилатация предсердий, рестриктивный тип диастолической дисфункции и умеренное снижение фракции выброса левого желудочка до 46%. Также был выявлен массивный правосторонний гидроторакс, потребовавший выполнения плевральной пункции с эвакуацией 1300 мл транссудата (Рисунок 26).

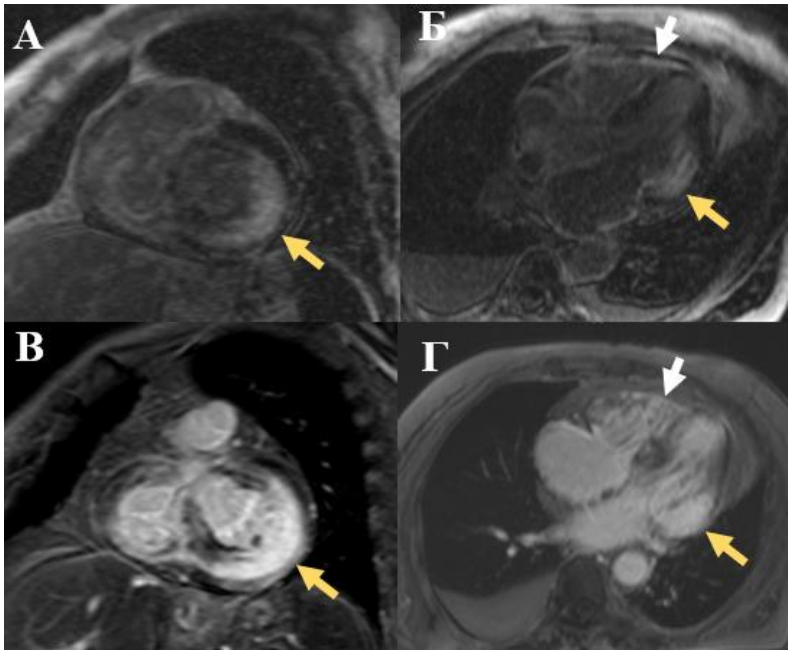


Рисунок 26 – МРТ сердца пациентки Т. с AL-амилоидозом в динамике, отсроченная фаза контрастирвания. А (короткая проекция), Б (четырехкамерная проекция) – исследование 2020 года; В (короткая проекция), Г (четырехкамерная ось) – исследование 2024 года. В отсроченную фазу контрастирования определяется накопление контрастнго препарата в миокарде левого желудочка (желтые стрелки) и правого желудочка (белые стрелки). При контрольном исследовании в 2024 году отмечается увеличение распространенности накопления КП с вовлечением дополнительных сегментов миокарда левого желудочка, что соответствует прогрессированию амилоидного поражения сердца

При сравнении результатов МРТ сердца (выполненное в 2024 году) в динамике отмечалось более выраженное накопление контрастного препарата с вовлечением дополнительных сегментов левого желудочка.

Полученные изменения сопровождались нарастанием клинических проявлений сердечной недостаточности и увеличением уровня NT-proBNP, что свидетельствовало о прогрессировании кардиального амилоидоза.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечный амилоидоз является одной из наиболее клинически значимых инфильтративных кардиомиопатий, характеризующейся прогрессирующим нарушением диастолической функции, развитием рестриктивной гемодинамики и неблагоприятным прогнозом при отсутствии своевременной диагностики и специфической терапии [3, 5, 13, 22, 29, 67]. В последние годы благодаря широкому внедрению современных методов визуализации и повышению настороженности врачей установлено, что распространенность заболевания существенно недооценивалась, особенно среди пациентов с необъяснимой гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [32, 86, 91, 112, 120]. В связи с этим современные рекомендации Европейского общества кардиологов подчеркивают необходимость активного поиска амилоидоза сердца в данной категории пациентов [32].

Особое значение имеет дифференциация между AL- и ATTR-амилоидозом. AL-амилоидоз обусловлен продукцией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов и характеризуется быстрым прогрессированием и высокой летальностью без проведения химиотерапии [10, 18, 23, 52, 85]. В отличие от него, ATTR-амилоидоз связан с нестабильностью молекулы транстиретина и требует иной терапевтической стратегии, включая применение стабилизаторов TTR (тафамидис) и РНК-интерференционных препаратов [35, 75, 89, 93, 119].

Магнитно-резонансная томография сердца является одним из ключевых методов выявления инфильтративных поражений миокарда [4, 7]. Классические работы A.M. Maceira и соавторов показали характерный диффузный или субэндокардиальный паттерн позднего накопления гадолиния (LGE) при амилоидозе [49].

J.N. Dungu и соавторы продемонстрировали различия в глубине поражения между AL и ATTR, указав на более частое трансмуральное накопление при ATTR-амилоидозе [56]. M. Fontana и соавторы показали, что распространенность

LGE и степень увеличения внеклеточного объема коррелируют с прогнозом и тяжестью заболевания [123, 124].

В рекомендациях по мультимодальной визуализации подчеркивается необходимость комплексной оценки с учетом эхокардиографических, МРТ- и радионуклидных данных [39, 40].

В последние годы предпринимаются попытки создания количественных шкал оценки LGE, включая полуколичественную систему QALE, предложенную J.N. Dungu и соавторами [56].

Кроме того, ряд исследований показал, что морфометрические показатели (масса миокарда, индекс ремоделирования, степень концентрической перестройки) могут различаться при AL и ATTR [7, 56, 58]. Тем не менее, унифицированного алгоритма, объединяющего морфологические и функциональные параметры в единую диагностическую модель, до настоящего времени не предложено.

В этой связи разработка воспроизводимых критериев дифференциальной диагностики на основе комплексной оценки морфометрических, деформационных и контрастных характеристик миокарда представляется актуальной научной задачей.

Морфометрические параметры ремоделирования миокарда относятся к ключевым фенотипическим признакам амилоидной кардиомиопатии и используются как на этапе клинической настороженности, так и в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза [39, 46, 100, 132]. Для амилоидоза сердца характерно утолщение стенок ЛЖ при отсутствии истинной гипертрофии кардиомиоцитов, что связано с накоплением амилоида во внеклеточном пространстве («псевдогипертрофия») [51, 79, 99, 102, 125]. Это принципиально отличает амилоидную кардиомиопатию от гипертрофической кардиомиопатии и гипертонической болезни, хотя фенотипически они могут быть сходны на уровне стандартной эхокардиографии [8, 44, 46, 72, 120, 132].

В настоящем исследовании пациенты с ATTR-амилоидозом характеризовались более выраженными структурными изменениями сердца по сравнению с пациентами с AL-амилоидозом. По данным эхокардиографии

толщина межжелудочковой перегородки составила 17,0 мм при ATTR против 14,0 мм при AL (p = 0,001), а толщина задней стенки левого желудочка – 15,5 мм против 13,0 мм соответственно (p = 0,007). Аналогичные различия были получены и по данным МРТ сердца. Кроме того, у пациентов с ATTR-амилоидозом выявлены более высокая масса миокарда левого желудочка и более высокий индекс ремоделирования.

Полученные результаты соответствуют данным исследований, демонстрирующих более выраженное утолщение стенок и «концентрический» фенотип ремоделирования при ATTR-амилоидозе [20, 97, 146, 151]. В работах, посвященных сравнительной визуализации AL и ATTR, показано, что ATTR чаще характеризуется большей толщиной стенок и большей массой миокарда, что может быть связано с более длительным субклиническим накоплением амилоида до момента диагностики [56, 58, 70, 71]. На основании МР-данных было показано, что ATTR-группа отличается большей выраженностью ремоделирования и морфометрических изменений по сравнению с AL, включая более высокую массу миокарда и более выраженный концентрический паттерн [54, 101].

С практической точки зрения важно подчеркнуть, что выявляемое на ЭхоКГ утолщение стенок при амилоидозе отражает не столько гипертрофию кардиомиоцитов, сколько расширение внеклеточного пространства за счет амилоидных депозитов [47, 120]. A.M. Maceira и соавторы показали, что МРТ позволяет более комплексно оценить «анатомию инфильтрации» и ее последствия, включая сочетание утолщения стенок, изменения сигналов и характерное контрастирование [49]. Это объясняет, почему МРТ рассматривается как ключевой метод морфологической верификации фенотипа инфильтративной кардиомиопатии в современных рекомендациях по мультимодальной визуализации [39].

Особого внимания заслуживают результаты оценки индекса ремоделирования левого желудочка. В настоящем исследовании данный показатель был достоверно выше у пациентов с ATTR-амилоидозом (1,59 против 1,23; p < 0,001) и продемонстрировал хорошую диагностическую эффективность в

дифференциации типов амилоидоза (AUC = 0,82). Полученные данные подтверждают результаты исследований, показавших тесную связь между выраженностью ремоделирования миокарда, степенью амилоидной инфильтрации и прогнозом заболевания [99, 109, 115, 123, 124].

Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым увеличение массы миокарда и более выраженное концентрическое ремоделирование чаще наблюдаются при ATTR-амилоидозе, тогда как при AL-амилоидозе клинические проявления могут развиваться при меньшей степени морфологических изменений [24, 54]. В исследованиях M. Fontana и соавторов показано, что показатели ремоделирования миокарда тесно связаны с выраженностью амилоидной инфильтрации и прогнозом заболевания [109, 123, 124].

В настоящем исследовании индекс ремоделирования ЛЖ продемонстрировал хорошую диагностическую эффективность в дифференциальной диагностике ATTR- и AL-амилоидоза (AUC = 0,82). Преимуществом данного показателя является его интегральный характер, поскольку он учитывает одновременно массу миокарда и конечный диастолический объем левого желудочка, что позволяет более объективно оценивать выраженность структурной перестройки миокарда [39, 54, 132].

При этом различия по конечному диастолическому объему, конечному систолическому объему и фракции выброса левого желудочка между группами отсутствовали. Подобная диссоциация между выраженностью структурного поражения и сохранностью систолической функции является характерной особенностью амилоидной кардиомиопатии и неоднократно описана в литературе [46, 99, 132]. Согласно современным представлениям, на ранних и промежуточных стадиях заболевания ведущими проявлениями являются диастолическая дисфункция и рестриктивный тип наполнения, тогда как фракция выброса может оставаться сохраненной вплоть до поздних стадий заболевания [46, 132, 145].

Классическим эхокардиографическим феноменом при амилоидозе является снижение глобальной продольной деформации (GLS) с относительным

сохранением апикальных сегментов («apical sparing»), впервые подробно описанным D. Phelan и соавторами [114]. Данный феномен рассматривается как характерный, хотя и не абсолютно специфичный признак амилоидной кардиомиопатии.

В настоящем исследовании снижение глобальной продольной деформации по данным эхокардиографии наблюдалось в обеих группах, при этом статистически значимых различий между пациентами с AL- и ATTR-амилоидозом выявлено не было. Полученные результаты согласуются с данными Li Z и соавторами, показавших, что показатели продольной деформации в большей степени отражают выраженность инфильтративного поражения миокарда, чем тип амилоидоза [96].

Эхокардиография остается основным методом первичного выявления амилоидной кардиомиопатии, позволяя оценить степень утолщения стенок миокарда, нарушение диастолической функции и характерные изменения продольной деформации. Однако возможности метода в дифференциальной диагностике различных типов амилоидоза ограничены, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися гипертрофией миокарда, такими как артериальная гипертензия или аортальный стеноз [21, 46, 132].

В отличие от эхокардиографии, магнитно-резонансная томография позволяет не только оценить морфометрические параметры сердца, но и выполнить тканевую характеристику миокарда с анализом паттернов позднего накопления гадолиния и показателей деформации. В настоящем исследовании именно МРТ-параметры продемонстрировали наибольшую диагностическую ценность при дифференциации AL- и ATTR-амилоидоза, что подтверждает ключевую роль данного метода в уточнении диагноза и оценке тяжести кардиального поражения [21, 31, 39, 99, 127].

В данном исследовании выявлены статистически значимые различия как по показателям деформации левого желудочка, так и по параметрам предсердий.

Наиболее выраженные различия в настоящем исследовании были выявлены для показателей деформации предсердий. Значения LA Long-Axis Strain были

достоверно ниже у пациентов с ATTR-амилоидозом, а наибольшую диагностическую эффективность продемонстрировал показатель LA Long-Axis Strain в 4-камерной позиции (AUC = 0,83). При использовании порогового значения ≤ −4,78% чувствительность метода составила 73,3%, а специфичность – 90,0%.

Показатели деформации правого предсердия также различались между группами (AUC = 0,75). Полученные результаты согласуются с данными Eckstein и соавторы [48] и E. Donnellan и соавторы [41], показавших, что при ATTR-амилоидозе более выраженная инфильтрация миокарда сопровождается ремоделированием предсердий и нарушением их резервуарной функции. Кроме того, в ряде исследований подчеркивается значение предсердной механики как маркера тяжести инфильтративного процесса [42, 49, 146].

Более выраженное снижение показателей деформации правого предсердия при ATTR-амилоидозе может отражать большую распространенность инфильтрации правых отделов сердца, что согласуется с полученными в настоящем исследовании данными о более частом вовлечении правого желудочка и предсердий по данным МРТ [39, 42, 123].

Параметры продольной деформации левого желудочка также различались между группами, однако их диагностическая эффективность оставалась умеренной (AUC 0,72–0,76). Аналогичные выводы представлены в работе D. Phelan и соавторы [128], где показано, что показатели продольной деформации обладают высокой чувствительностью в диагностике амилоидоза сердца в целом, но имеют ограниченную ценность для дифференциации его отдельных типов.

Интересным представляется тот факт, что комбинированная модель, включающая LA Long-Axis Strain 4 и RA Long-Axis Strain 4, продемонстрировала AUC = 0,84, что превышало показатели большинства отдельных параметров.

Продолжая анализ деформационных характеристик миокарда, следует отметить, что наиболее выраженные межгрупповые различия были выявлены для показателей 2D-strain, тогда как параметры 3D-strain не продемонстрировали статистически значимых различий между группами. Более выраженное снижение

радиальной, циркулярной и продольной деформации при ATTR-амилоидозе, вероятно, отражает большую степень структурной ригидности и более распространенное инфильтративное поражение миокарда, что согласуется с выявленными различиями по массе миокарда, индексу ремоделирования и распространенности позднего накопления гадолиния [69, 82, 126].

Полученные результаты соответствуют данным международных исследований, согласно которым показатели деформации являются чувствительными маркерами инфильтративного поражения миокарда [80, 146]. При этом в настоящем исследовании диагностическое значение имели не только показатели продольной, но и радиальной и циркулярной деформации, что, вероятно, отражает более выраженное ремоделирование миокарда при ATTR-амилоидозе.

Результаты ROC-анализа подтвердили более высокую диагностическую ценность 2D-strain по сравнению с 3D-параметрами. Наиболее информативными оказались показатели GRS 2D и GCS 2D (AUC = 0,787), а также GLS 2D (AUC = 0,767), тогда как для 3D-strain площадь под ROC-кривой не превышала 0,687. Полученные данные свидетельствуют о том, что параметры 2D-деформации обладают умеренно высокой диагностической эффективностью и могут рассматриваться как дополнительные критерии дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза.

Позднее накопление гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) является одним из ключевых МРТ-признаков амилоидной инфильтрации миокарда. Его появление связано с расширением внеклеточного пространства вследствие отложения амилоидных фибрилл, что приводит к изменению распределения контрастного препарата [99, 127]. В отличие от ишемических поражений, для амилоидоза характерно диффузное, часто циркулярное накопление контраста с преобладанием субэндокардиального или трансмурального паттерна [127].

В настоящем исследовании выявлено, что трансмуральное накопление достоверно чаще встречалось при ATTR-амилоидозе, тогда как субэндокардиальный паттерн был более характерен для AL-формы. Эти результаты

согласуются с работой J.N. Dungu и соавторов, которые впервые продемонстрировали различия в глубине поражения между AL и ATTR: для ATTR было характерно более распространенное и трансмуральное накопление контраста, тогда как при AL чаще отмечался субэндокардиальный паттерн [7, 56].

Предполагается, что такие различия могут быть связаны с более длительным субклиническим течением ATTR и постепенным прогрессированием инфильтрации, в то время как AL характеризуется более агрессивным течением и ранним клиническим проявлением при меньшей глубине структурного поражения [68, 115, 136]. В этом контексте глубина LGE может рассматриваться не только как морфологический, но и как патогенетически обусловленный признак.

Отдельного внимания заслуживает феномен одновременного позднего накопления гадолиния в субэндокардиальных слоях левого и правого желудочков, преимущественно в области межжелудочковой перегородки, формирующий визуальный эффект «двойной линии» по эндокардиальной поверхности. Этот паттерн отражает выраженное и симметричное расширение внеклеточного пространства в субэндокардиальных отделах обоих желудочков и фактически является маркером более диффузной и протяженной инфильтрации миокарда, выходящей за пределы типичного субэндокардиального поражения левого желудочка.

Полученные в настоящем исследовании данные о более высокой частоте трансмурального поражения отдельных сегментов (в частности, базальных латеральных и нижнебоковых сегментов) при ATTR также согласуются с результатами A. Martinez-Naharro и соавторов, указавших на большую «масштабность» поражения миокарда при транстиретиновом амилоидозе [115].

Сегментарная оценка накопления контраста позволила выявить неоднородность распределения инфильтрации. Несмотря на то, что амилоидоз традиционно рассматривается как диффузный процесс, ряд исследований показал наличие преимущественного вовлечения базальных отделов и латеральной стенки [115, 127].

Шкала QALE (Query Amyloid Late Enhancement) была предложена J.N. Dungu и соавторами как метод полуколичественной оценки распространенности и глубины LGE при амилоидозе [56]. Авторы продемонстрировали, что порог ≥ 13 баллов позволяет дифференцировать ATTR от AL с чувствительностью около 82% и специфичностью 76% [56].

В настоящем исследовании полуколичественная оценка позднего накопления гадолиния по шкале QALE продемонстрировала высокую диагностическую значимость при дифференциации AL- и ATTR-амилоидоза. Медиана QALE в группе AL составила 9,0 (2,0; 11,75) балла, тогда как в группе ATTR – 13,5 [13,0; 14,0] балла; различия между группами были статистически значимыми (p = 0,00017). По данным ROC-анализа AUC составила 0,86, что свидетельствует о высокой диагностической способности шкалы QALE. При использовании порогового значения QALE ≥ 13 баллов чувствительность метода составила 81,3%, специфичность – 86,4%, а общая диагностическая точность достигала 84,2%. Полученные результаты указывают на высокую эффективность полуколичественной оценки LGE в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза [7].

В отличие от предположений о преимущественно отражающей тяжесть инфильтрации роли QALE, данные настоящего исследования демонстрируют ее выраженную типоспецифичность. Существенно более высокие значения шкалы в группе ATTR отражают более массивный и диффузный характер амилоидной инфильтрации, что соответствует патофизиологическим особенностям транстиретиновой формы заболевания [63, 78, 114].

Таким образом, QALE может рассматриваться не только как маркер тяжести поражения, но и как самостоятельный диагностический критерий при формировании неинвазивного алгоритма дифференциации амилоидоза сердца.

M. Fontana и соавторы показали, что объем и интенсивность LGE коррелируют с прогнозом и уровнем биомаркеров сердечной недостаточности [124]. В нашем исследовании также выявлена положительная корреляция QALE с NT-proBNP и индексом ремоделирования, особенно выраженная в группе AL.

Особого внимания заслуживают пациенты с атипичными вариантами накопления контрастного препарата. В настоящем исследовании полностью атипичный паттерн LGE (интрамиокардиальное или субэпикардиальное накопление при отсутствии субэндокардиального и трансмурального поражения) выявлен у 27,3% пациентов с AL-амилоидозом, тогда как среди пациентов с ATTR-амилоидозом подобных случаев не зарегистрировано. При этом у части пациентов с ATTR определялись отдельные сегменты с интрамиокардиальным накоплением контрастного препарата, однако они всегда сочетались с типичными субэндокардиальными или трансмуральными паттернами.

Полученные результаты имеют важное практическое значение, поскольку атипичные варианты LGE могут существенно затруднять дифференциальную диагностику амилоидоза сердца. Интрамиокардиальное и субэпикардиальное накопление контрастного препарата традиционно рассматриваются как характерные признаки неишемических кардиомиопатий, прежде всего гипертрофической кардиомиопатии, миокардита и ряда генетически детерминированных заболеваний миокарда [39, 46, 60, 115]. В подобных ситуациях отсутствие типичного субэндокардиального паттерна может приводить к недооценке вероятности амилоидоза сердца.

Следует отметить, что атипичные варианты контрастирования при AL-амилоидозе ранее также описывались в литературе и связываются с неравномерным распределением амилоидных депозитов, более ранними стадиями заболевания или сочетанием инфильтративного и токсического механизмов поражения миокарда [60, 123, 124]. Полученные нами данные подтверждают необходимость комплексной интерпретации результатов МРТ с учетом клинических данных, лабораторных показателей и других методов визуализации, поскольку отсутствие классического паттерна LGE не исключает наличие амилоидного поражения сердца [19].

Важно отметить, что полуколичественная оценка обладает определенной субъективностью и зависит от опыта исследователя. В литературе подчеркивается, что более объективные методы (Т1-картирование, расчет внеклеточного объема)

могут обеспечивать более точную количественную характеристику инфильтрации [55, 59, 108, 116]. Тем не менее, QALE остается доступным и воспроизводимым инструментом при отсутствии продвинутых картирующих последовательностей.

В настоящем исследовании наибольшую диагностическую ценность продемонстрировало сочетание показателей позднего накопления гадолиния (QALE, трансмуральное поражение миокарда) с индексом ремоделирования левого желудочка. Полученные результаты подтверждают целесообразность комплексной оценки морфометрических и контрастных характеристик миокарда при дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза [39, 40, 132].

Деформационные характеристики миокарда в последние годы рассматриваются как чувствительные маркеры раннего функционального нарушения при инфильтративных кардиомиопатиях, включая амилоидоз сердца [24, 80, 146]. В отличие от фракции выброса левого желудочка, strain-анализ позволяет выявлять нарушение механики миокарда на более ранних стадиях заболевания, когда глобальная сократительная функция еще остается относительно сохранной.

В настоящем исследовании наиболее информативными оказались показатели деформации предсердий, особенно левого предсердия. Более выраженное снижение предсердного strain при ATTR-амилоидозе, вероятно, отражает большую степень структурного ремоделирования и хронической инфильтрации миокарда. Аналогичные данные представлены в работах J. Eckstein и соавторов [48] и E. Donnellan и соавторов [41], показавших, что нарушение механики предсердий тесно связано с тяжестью амилоидного поражения и развитием диастолической дисфункции.

Полученные результаты также подтверждаются выявленными корреляционными связями между показателями деформации, выраженностью позднего накопления гадолиния и индексом ремоделирования левого желудочка. Это свидетельствует о том, что снижение strain отражает не только функциональные нарушения, но и степень структурной перестройки миокарда. Сходные закономерности ранее были описаны M. Fontana и соавторами,

продемонстрировавшими взаимосвязь между объемом амилоидной инфильтрации и нарушением механических свойств миокарда [70, 124].

Следует отметить, что параметры 2D-strain в нашем исследовании обладали большей диагностической ценностью по сравнению с 3D-strain. Наиболее вероятно, это связано с более высокой воспроизводимостью и меньшей зависимостью 2D-анализа от качества постпроцессинга, что также отмечается в ряде исследований, посвящённых оценке деформации миокарда при кардиомиопатиях [80, 146].

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал тесную взаимосвязь между структурными, функциональными и клиническими проявлениями амилоидной кардиомиопатии. В общей когорте пациентов шкала QALE положительно коррелировала с уровнем NT-proBNP ($\rho = 0,37$; $p = 0,031$) и индексом ремоделирования левого желудочка ($\rho = 0,51$; $p = 0,001$), что свидетельствует о связи между степенью амилоидной инфильтрации, выраженностью ремоделирования миокарда и тяжестью сердечной недостаточности.

Наиболее выраженные корреляционные связи выявлены в группе AL-амилоидоза, где QALE ассоциировалась как с уровнем NT-proBNP ($\rho = 0,61$; $p = 0,006$), так и с индексом ремоделирования ЛЖ ($\rho = 0,64$; $p = 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами M. Fontana и соавторов, показавшими связь объема амилоидной инфильтрации с биомаркерами сердечной недостаточности и структурным поражением миокарда [124].

Выявленные корреляции между показателями деформации предсердий и выраженностью позднего накопления гадолиния подтверждают связь механической дисфункции с прогрессированием амилоидного поражения. Наиболее сильная взаимосвязь отмечена для RA Long-Axis Strain 4 и шкалы QALE ($\rho = -0,62$; $p < 0,001$). Кроме того, снижение предсердной деформации ассоциировалось с увеличением числа трансмурально пораженных сегментов, что свидетельствует о влиянии глубины инфильтрации на функциональное состояние камер сердца.

Индекс ремоделирования ЛЖ также продемонстрировал связь с клинической тяжестью заболевания, коррелируя с уровнем NT-proBNP ($\rho = 0,44$; $p = 0,009$) и функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA ($\rho = 0,43$; $p = 0,009$). Это подтверждает, что ремоделирование миокарда отражает не только морфологические изменения, но и клинические проявления амилоидной кардиомиопатии.

Одной из ключевых задач настоящего исследования являлась разработка воспроизводимых критериев дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза на основе комплексной оценки морфометрических, контрастных и функциональных параметров МРТ сердца. Актуальность данной задачи обусловлена принципиальными различиями в тактике лечения и прогнозе этих форм заболевания [37, 61, 62, 84, 92, 98, 144].

Полученные результаты показали, что отдельные МР-показатели обладают различной диагностической эффективностью. Наиболее высокую диагностическую способность среди индивидуальных параметров продемонстрировала шкала QALE (AUC = 0,86), при пороговом значении ≥ 13 баллов обеспечивавшая чувствительность 81,3% и специфичность 86,4%. Индекс ремоделирования левого желудочка также обладал высокой диагностической значимостью (AUC = 0,82), а порог ≥ 1,375 позволял с высокой чувствительностью выявлять пациентов с ATTR-амилоидозом.

Среди функциональных показателей наиболее информативным оказался LA Long-Axis Strain в 4-камерной позиции (AUC = 0,83). Более выраженное снижение деформации предсердий у пациентов с ATTR-амилоидозом, вероятно, отражает большую распространённость инфильтративного процесса и более выраженное ремоделирование камер сердца. Вместе с тем диагностическая эффективность отдельных strain-параметров уступала контрастным и морфометрическим характеристикам.

Наилучшие результаты были получены при комплексной оценке клинических, электрокардиографических и МРТ-показателей. В итоговую модель были включены возраст пациента, наличие протеинурии, отсутствие

патологических зубцов Q на ЭКГ, показатель QALE, индекс ремоделирования левого желудочка и наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11 левого желудочка. Разработанная модель продемонстрировала очень высокую диагностическую эффективность с площадью под ROC-кривой 0,99, что существенно превосходило диагностические возможности отдельных показателей.

Для практического применения был разработан балльный алгоритм, основанный на шести критериях: возраст пациента, отсутствие протеинурии, отсутствие патологических зубцов Q на ЭКГ, QALE ≥ 13 баллов, индекс ремоделирования левого желудочка ≥ 1,375 и наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11 левого желудочка. При пороговом значении ≥ 4 баллов чувствительность алгоритма составила 93,8%, специфичность – 100,0%, диагностическая точность – 97,3%, что свидетельствует о высокой эффективности предложенного подхода в дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза сердца.

Полученные результаты подтверждают, что сочетание морфометрических, контрастных и деформационных характеристик обеспечивает более высокую точность дифференциальной диагностики по сравнению с использованием отдельных показателей. Предложенный алгоритм не заменяет морфологическую или сцинтиграфическую верификацию типа амилоида, однако может использоваться для неинвазивной стратификации пациентов и повышения диагностической настороженности в отношении ATTR-амилоидоза. Такой подход соответствует современным рекомендациям по мультимодальной визуализации и диагностике кардиомиопатий [32, 39, 40].

Следует отметить **ряд ограничений настоящего исследования**:

1. Работа выполнена в одном центре и включает относительно небольшую выборку пациентов с верифицированным амилоидозом сердца, что связано с редкостью заболевания и сложностью его диагностики;

2. Исследование носило ретроспективный характер, что могло оказывать влияние на полноту доступных клинических и инструментальных данных;

3. Анализ проводился на основании данных МРТ, выполненных на томографах разных производителей и с использованием различных протоколов сканирования, что потенциально могло влиять на отдельные количественные показатели.

Кроме того, в исследовании не проводилась систематическая оценка параметров Т1-картирования и внеклеточного объема миокарда (ECV), которые в настоящее время рассматриваются как перспективные количественные маркеры амилоидной инфильтрации. Разработанный диагностический алгоритм прошел только внутреннюю валидацию и требует дальнейшей проверки на независимых внешних выборках пациентов. Несмотря на указанные ограничения, полученные результаты согласуются с данными международных исследований и подтверждают высокую диагностическую ценность комплексной МРТ-оценки при дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена разработке комплексного подхода к дифференциальной диагностике AL- и ATTR-амилоидоза сердца, основанного на оценке клинических данных и результатов мультимодальной визуализации. Дифференциация этих типов заболевания имеет принципиальное значение в связи с различиями в прогнозе и подходах к специфической терапии. Вместе с тем сходство клинических проявлений затрудняет неинвазивное типирование амилоидоза и определяет необходимость поиска количественных диагностических критериев.

Целью исследования явилось улучшить диагностику AL- и ATTR-форм амилоидоза сердца за счет разработки алгоритма диагностики пациентов с подозрением на амилоидоз сердца на основе комплексного анализа клинико-лабораторных данных и результатов мультимодальной визуализации с применением магнитно-резонансной томографии. В исследование включены 38 пациентов с верифицированным амилоидозом сердца: 22 с AL-амилоидозом и 16 с ATTR-амилоидозом. Обследование включало анализ клинических и лабораторных данных, электрокардиографию, эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда и МРТ сердца с оценкой морфофункциональных параметров, позднего накопления гадолиния и деформации методом Feature tracking.

Исследование показало, что пациенты с ATTR-амилоидозом были старше и среди них преобладали мужчины, тогда как для AL-амилоидоза была характерна более высокая частота протеинурии и патологических зубцов Q при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе. При ATTR-амилоидозе отмечались более выраженное утолщение стенок левого желудочка и увеличение левого предсердия. При этом группы не различались по функциональному классу и стадии хронической сердечной недостаточности, уровням NT-proBNP и тропонина I, что ограничивает самостоятельную ценность данных показателей для определения типа амилоидоза.

Наиболее существенные различия выявлены при комплексной оценке МРТ сердца с контрастированием. ATTR-амилоидоз характеризовался более высокой массой миокарда и более выраженным концентрическим ремоделированием левого желудочка. Распространенность позднего накопления гадолиния по шкале QALE также была выше при ATTR-амилоидозе. Для данного варианта заболевания было характерно более частое трансмуральное накопление контрастного препарата, преимущественно в базальном и среднем нижнебоковых сегментах левого желудочка, а также более выраженное снижение продольной деформации левого предсердия. В совокупности эти признаки отражают большую глубину и распространенность инфильтративного поражения при ATTR-амилоидозе.

На основании наиболее информативных клинических и МР-признаков разработана диагностическая шкала, объединяющая возраст пациента, отсутствие протеинурии, выраженность позднего накопления контрастного препарата по шкале QALE, индекс ремоделирования левого желудочка, наличие трансмурального поражения нижнебоковых сегментов и снижение продольной деформации левого предсердия. Комплексная оценка данных критериев продемонстрировала высокую диагностическую эффективность и превзошла по информативности использование отдельных показателей. Предложенный алгоритм не заменяет этиологическую верификацию типа амилоида, однако позволяет повысить диагностическую настороженность в отношении ATTR-амилоидоза и определить дальнейший маршрут обследования пациента.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что объединение клинических признаков с количественными морфометрическими, контрастными и деформационными параметрами МРТ повышает точность дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца. Предложенный подход может способствовать оптимизации маршрутизации пациентов для последующей верификации диагноза и назначения специфической терапии.

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе клинико-демографических и лабораторных характеристик пациентов с AL- и ATTR-амилоидозом сердца установлено, что для ATTR-амилоидоза характерны более старший возраст пациентов (78,3±9,0 против 67,0±10,1 года; $p < 0,001$), преобладание мужчин (81,2% против 40,9%; $p = 0,020$). Для AL-амилоидоза характерна более высокая частота протеинурии (86,4% против 6,2%; $p < 0,001$). Различий по функциональному классу NYHA, стадии хронической сердечной недостаточности, уровням NT-proBNP и тропонина I между группами не выявлено.

2. При сравнительном анализе электрокардиографических и эхокардиографических показателей установлено, что для AL-амилоидоза характерна более высокая частота патологических зубцов Q при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе (57% против 19%; $p = 0,041$). Для ATTR-амилоидоза характерны большая толщина МЖП (17,0 [16,0;19,0] против 14,0 [12,8;16,3] мм; $p = 0,001$), ЗСЛЖ (15,5 [13,8;17,0] против 13,0 [11,8;14,0] мм; $p = 0,007$) и индексированный объем ЛП (43,4 [38,8;46,0] против 35,9 [31,8;39,0] мл/м²; $p = 0,006$). Наибольшей диагностической ценностью обладала толщина МЖП ≥ 16 мм (AUC = 0,823).

3. Наиболее информативными предикторами ATTR-амилоидоза сердца являлись по данным МРТ были: QALE ≥ 13 баллов, индекс ремоделирования ЛЖ ≥ 1,375, наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11 и снижение LA Long-Axis Strain в 4-камерной позиции. Наибольшую диагностическую эффективность продемонстрировали QALE (AUC = 0,86), LA Long-Axis Strain 4ch (AUC = 0,83) и индекс ремоделирования ЛЖ (AUC = 0,82).

4. Разработана модель дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца, включающая возраст пациента, наличие протеинурии, отсутствие патологического зубца Q на ЭКГ, показатель QALE, индекс ремоделирования ЛЖ и наличие трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11 ЛЖ (AUC = 0,99). На ее основе предложен

алгоритм диагностики, включающий клинические, электрокардиографические и МРТ-критерии. При пороговом значении ≥ 4 баллов чувствительность алгоритма составила 86,7%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 94,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении МРТ пациентам с подозрением на амилоидоз сердца рекомендуется наряду со стандартной оценкой позднего накопления гадолиниевого контрастного препарата миокардом следует проводить количественный анализ показателя QALE, расчет индекса ремоделирования ЛЖ и оценку наличия трансмурального накопления контрастного препарата в сегментах 5 и/или 11 ЛЖ, обладающих высокой диагностической значимостью для выявления ATTR-амилоидоза сердца.

2. Рекомендуется использовать разработанный клинико-инструментальный алгоритм для дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца. При сумме ≥ 4 баллов имеется высокая вероятность ATTR-амилоидоза сердца и пациента следует направлять на дальнейшее специализированное обследование для верификации диагноза и выбора тактики лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

АМК – амилоидная кардиомиопатия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АРНИ – ингибитор рецепторов ангиотензина II и неприлизина

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВЖО (ECV) – внеклеточный объем миокарда (Extracellular Volume)

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ДЛА – давление в легочной артерии

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРТ сердца – магнитно-резонансная томография сердца

NT-proBNP (NT-proBNP) – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов

ATTP (ATTR) – транстиретиновый амилоидоз

ATTRv – наследственный транстиретиновый амилоидоз

ATTRw – транстиретиновый амилоидоз дикого типа

AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under Curve)

CCI – индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index)

ECG-gating – синхронизация по электрокардиограмме

GCS – глобальная циркулярная деформация миокарда (Global Circumferential Strain)

GLS – глобальная продольная деформация миокарда (Global Longitudinal Strain)

GRS – глобальная радиальная деформация миокарда (Global Radial Strain)

ICC – коэффициент внутриклассовой корреляции (Intraclass Correlation Coefficient)

LGE – позднее накопление гадолиния (Late Gadolinium Enhancement)

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)

QALE – Query Amyloid Late Enhancement

ROC-анализ – анализ рабочих характеристик приемника (Receiver Operating Characteristic)

SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

SSFP – последовательность сбалансированной свободной прецессии (Steady-State Free Precession)

T1-картирование – количественная оценка времени продольной релаксации миокарда.

TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

TTR – транстиретин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение) / Р.П. Мясников, Е.Ю. Андреенко, Д.В. Кушунина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2014. – № 4. – С. 72–82.

2. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения / А.С. Рамеева, В.В. Рамеев, С.В. Моисеев [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 12. – С. 15–22.

3. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога / Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, Е.А. Степанова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 6. – С. 430–457.

4. Амилоидоз сердца: учебное пособие / С.Н. Терещенко, С.Н. Насонова, И.В. Жиров [и др.]. – Москва: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021. – 48 с.

5. Амилоидоз сердца: консенсус Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / И.В. Жиров, С.Н. Насонова, О.М. Моисеева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. – № 4 (53). – С. 6–39. – doi: 10.38109/2225-1685-2025-4-6-39 / Текст: электронный. (Дата обращения: 09.07.2026).

6. Бутурова, Е. А. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике амилоидоза сердца. Клинические примеры / Е.А. Буторова, О.В. Стукалова // Клинический разбор в общей медицине. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 16–20.

7. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике кардиомиопатий вследствие амилоидоза лёгких цепей и транстиретинового амилоидоза / З.М. Магомедова, Т.В. Никифорова, Д.Ю. Щекочихин [и др.] // Digital Diagnostics. – 2024. – Т. 5 – № 4. – С. 668–681.

8. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025 / Л.А. Бокерия, Е.В. Шляхто, С.А. Габрусенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30. – № 5. – С. 6387.

9. Дифференциальная диагностика необструктивной гипертрофической кардиомиопатии и амилоидоза сердца при атипичных паттернах отсроченного накопления при магнитно-резонансной томографии: роль анализа деформации миокарда / З.М. Магомедова, Т.В. Никифорова, Д.Ю. Щекочихин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2026. – Т. 25. – № 5. – С. 4598.
10. Енисеева, Е.С. Амилоидная кардиомиопатия: диагностика и лечение / Е.С. Енисеева // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2. – № 4. – С. 11–23.
11. Канев, А.Ф. Морфофункциональные изменения митрального клапана при гипертрофической кардиомиопатии (по результатам чреспищеводной трехмерной количественной реконструкции митрального клапана): автореферат дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20 – Кардиология, 3.1.15 – Сердечно-сосудистая хирургия / Канев Александр Федорович; ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центра Российской академии наук». – Томск, 2025 – 178 с.
12. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе / О.В. Благова, А.В. Недоступ, В.П. Седов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 2. – С. 68–79.
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза / Л.В. Лысенко, В.В. Рамеев, С.В. Моисеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – № 1. – С. 13–24.
14. Ларина, О.М. Диагностическое значение магнитно-резонансной томографии при гипертрофии миокарда левого желудочка различного генеза. Литературный обзор / О.М. Ларина // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2010. – № 10-1. – С. 7.
15. Лутохина, Ю.А. Миокардит у больных с генетически детерминированными кардиомиопатиями: роль в формировании фенотипа, подходы к диагностике и лечению: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20 – Кардиология / Лутохина Юлия Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 349 с.

16. Нгуен, Т.Л. Диагностика и особенности течения инфильтративных заболеваний сердца: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20 – Кардиология / Нгуен Тхань Луан; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – Москва, 2023. – 26 с.

17. Орлов, О.С. Клинические особенности тахикардия-индуцированной кардиомиопатии: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20 – Кардиология / Орлов Олег Сергеевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 24 с.

18. Первые данные о распространенности транстиретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России / Т.В. Никифорова, К.В. Чарая, Д.Ю. Щекочихин, [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64. – № 4. – С. 54–60.

19. Попандопуло, Г.Г. Ультразвуковая оценка состояния сердца у детей и подростков с артериальной гипертензией и гипотензией: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Попандопуло Григорий Георгиевич; ГОУДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава». – Москва, 2011 – 155 с.

20. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, О.М. Моисеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 4 – С. 584–595. – doi: https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201465. – Текст: непосредственный.

21. Путило, Д. В. Возможности контрастной магнитно-резонансной томографии в оценке сердца у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка различного генеза: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.25 – Лучевая диагностика / Путило Денис Викторович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 117 с.

22. Ранняя идентификация ATTR-амилоидоза сердца: клинический случай / А.А. Ведерников, Е.М. Межонов, Н.Е. Широков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 3.

23. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика / Н.В. Бакулина, А.С. Некрасова, А.Я. Гудкова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 24. – С. 68–77.

24. Сравнение амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии: ретроспективный анализ особенностей поражения сердца и почек / Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, М.М. Кудрявцева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 11. – С. 5444.

25. Стукалова, О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием в оценке морфофункционального состояния миокарда у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 3.1.25 – Лучевая диагностика, 3.1.20 – Кардиология / Стукалова Ольга Владимировна; «ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 47 с.

26. Сцинтиграфия миокарда с 99mTc-пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования / А.А. Аншелес, С.Н. Насонова, И.В. Жиров [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 4. – С. 537–545.

27. Трубина, Е.В. Диагностика амилоидоза сердца с применением современных ультразвуковых технологий / Е.В. Трубина, М.С. Сургуцкая // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2023. – № 3. – С. 24–36.

28. Тяжелое течение AL-амилоидоза сердца у пациентки пожилого возраста с многократной реинфекцией SARS-CoV-2. Клинический случай / Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, О.А. Эттингер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 8. – С. 5443.

29. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы / И.В. Жиров, С.Н. Насонова, А.А. Шошина [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 4. – С. 321–329.

30. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S.R. Ommen, S. Mital, M.A. Burke [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 142. – № 25. – P. e558–e631.

31. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis / M.M. Kittleson, F.L. Ruberg, A.V. Ambardekar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81. – P. 1076–1126.

32. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies / E. Arbelo, A. Protonotarios, J.R. Gimeno [et al.] // European Heart Journal – 2023. – Vol. 44. – № 37. – P. 3503–3626.

33. 3D myocardial deformation analysis from cine MRI as a marker of amyloid protein burden in cardiac amyloidosis: validation versus T1 mapping / N. Avitzur, A. Satriano, M. Afzal [et al.] // The International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 34. – № 12. – P. 1937–1946.

34. 99mTc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from transthyretin cardiac amyloidosis / S. Bokhari, A. Castano, T. Pozniakoff [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6. – № 2. – P. 195–201.

35. Acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: expanding evidence from ATTRibute-CM / N. Sarswat, A.V. Ambardekar, K.M. Alexander [et al.] // Future Cardiol. – 2026. – Vol. 22. – № 2. – P. 119–133.

36. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis / M.S. Maurer, P. Elliott, R. Comenzo [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – № 14. – P. 1357–1377.

37. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy / R.H. Falk, K.M. Alexander, R. Liao [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68. – № 12. – P. 1323–1341.

38. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis / J.D. Gillmore, T. Damy, M. Fontana [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – № 30. – P. 2799–2806.

39. 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 / S. Dorbala, Y. Ando, S. Bokhari [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2021. – Vol. 14. – № 7. – P. e000029.
40. 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 / S. Dorbala, Y. Ando, S. Bokhari [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2021. – Vol. 14. – № 7. – P. e000030.
41. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies / E. Donnellan, O.M. Wazni, M. Hanna [et al.] // JACC. Clinical Electrophysiology. – 2020. – Vol. 6. – № 9. – P. 1118–1127.
42. Atrial cardiomyopathy in cardiac amyloidosis: clinical imaging and manifestations / N. Gorrie, P. Geenty, E. Rye [et al.] // npj Cardiovascular Health. – 2025. – Vol. 2. – P. 8.
43. Atrial Fibrillation in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Marker of Disease Severity but Not an Independent Predictor of Mortality / C.M. Penate, A. Peix, A. Perez [et al.] // Cureus. – 2026. – Vol. 18. – № 1. – P. e101917.
44. Automatic Identification of Patients With Unexplained Left Ventricular Hypertrophy in Electronic Health Record Data to Improve Targeted Treatment and Family Screening / A. Sammani, M. Jansen, N.M. de Vries [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 768847.
45. Beyond NT-proBNP and troponin: How machine learning redefines light-chain cardiac amyloidosis risk assessment / D. Wu, X. Liu, X. Li [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 367.
46. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association / M.M. Kittleson, M.S. Maurer, A.V. Ambardekar [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 142. – № 1. – P. e7–e22.
47. Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles /

D.S. Knight, G. Zumbo, W. Barcella [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 5. – P. 823–833.

48. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging-Based Right Atrial Strain Analysis of Cardiac Amyloidosis / J. Eckstein, V. Sciacca, H. Körperich [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – P. 3004.

49. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis / A.M. Maceira, J. Joshi, S.K. Prasad [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46. – № 6. – P. 1012–1020.

50. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management / D. Mohty, T. Damy, P. Cosnay [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2013. – Vol. 106. – № 10. – P. 528–540.

51. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease / D.M. Sado, A.S. Flett, S.M. Banypersad [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98. – № 19. – P. 1436–1441.

52. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis / J.P. Donnelly, M. Hanna, B.W. Sperry [et al.] // Journal of Hand Surgery. – 2019. – Vol. 44. – № 10. – P. 868–876.

53. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management / P. Kapoor, T. Thenappan, E. Singh [et al.] // American Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 124. – № 11. – P. 1006–1015.

54. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodeling distribution in cardiac amyloidosis / E. Pozo, A. Kanwar, R. Deochand [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100. – № 21. – P. 1688–1695.

55. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the SCMR / D.R. Messroghli, J.C. Moon, V.M. Ferreira [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2017. – Vol. 19. – P. 75.

56. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis using the Query Amyloid Late Enhancement (QALE) score / J.N. Dungu, O. Valencia, J.H. Pinney [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2014. – Vol. 16. – P. 94.

57. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy / A. Martinez-Naharro, A. Abdel-Gadir, T.A. Treibel [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 152–154.

58. Comparison of different types of cardiac amyloidosis by cardiac magnetic resonance imaging / A.V. Kristen, F. aus dem Siepen, K. Scherer [et al.] // Amyloid. – 2015. – Vol. 22. – № 2. – P. 132–141.

59. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume / C.A. Miller, J.H. Naish, P. Bishop [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6. – № 3. – P. 373–383.

60. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis / S. Dorbala, D. Vangala, J. Bruyere Jr. [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2014. – Vol. 2. – № 4. – P. 358–367.

61. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis / E. Kastritis, G. Palladini, M.C. Minnema [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385. – № 1. – P. 46–58.

62. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA / G. Palladini, E. Kastritis, M.S. Maurer [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – № 1. – P. 71–80.

63. Design and rationale of the ATTR-ACT trial / M.S. Maurer, P. Elliott, G. Merlini [et al.] // American Heart Journal. – 2017. – Vol. 183. – P. 14–23.

64. Diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in comparison to endomyocardial biopsy in cardiac amyloidosis: a multi-centre study / G. Chatzantonis, M. Bietenbeck, A. Elsanhoury [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Vol. 110. – № 4. – P. 555–568.

65. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Garcia-Pavia, C. Rapezzi, Y. Adler [et al.] // European Journal Of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23. – № 4. – P. 512–526.

66. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK) / A. Yilmaz, J. Bauersachs, F. Bengel [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Vol. 110. – № 4. – P. 479–506.

67. Diagnostic and Prognostic Value of Non-late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Parameters in Cardiac Amyloidosis / A. Briasoulis, N. Lama, A. Rempakos [et al.] // Current Problems in Cardiology. – 2023. – Vol. 48. – № 4. – P. 101573.

68. Diagnostic and Treatment Strategies for AL Amyloidosis in an Era of Therapeutic Innovation / D. Dima, S. Mazzoni, F. Anwer [et al.] // JCO Oncology Practice. – 2023. – Vol. 19. – № 5. – P. 265–275.

69. Diagnostic performance and relationships of structural parameters and strain components for the diagnosis of cardiac amyloidosis with MRI / Y. Zaarour, I. Sifaoui, H. Remili [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2024. – Vol. 105. – № 12. – P. 489–497.

70. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a T1 mapping study / M. Fontana, S.M. Banypersad, T.A. Treibel [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. e003285.

71. Differences in the characteristics and contemporary cardiac outcomes of patients with light-chain versus transthyretin cardiac amyloidosis / O. Itzhaki Ben Zadok, M. Vaturi, I. Vaxman [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16. – № 8. – P. e0255487.

72. Distinguishing hypertensive cardiomyopathy from cardiac amyloidosis in hypertensive patients with heart failure: a CMR study with histological confirmation / K.E. Gil, V. Truong, C. Liu [et al.] // The International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2024. – Vol. 40. – № 12. – P. 2559–2570.

73. Donnelly, J.P. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment / J.P. Donnelly, M. Hanna // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 84. – № 12. – Suppl. 3. – P. 12–26.

74. Driggin, E. The quintessential form of diastolic heart failure in older adults: Wild type transthyretin cardiac amyloidosis / E. Driggin, M.S. Maurer // Clinical Cardiology. – 2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 171–178.

75. Efficacy and safety of tafamidis doses in the ATTR-ACT trial and long-term extension study / T. Damy, P. Garcia-Pavia, M. Hanna [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23. – № 2. – P. 277–285.

76. Electrocardiographic Patterns and Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: From Diagnosis to Therapeutic Management – A Narrative Review / L. Teresi, G. Trimarchi, P. Liotta [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – № 18. – P. 5588.

77. Electrophysiologic abnormalities in AL amyloidosis / J. Reisinger, S.W. Dubrey, M. Lavalley [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – Vol. 30. – № 4. – P. 1046–1051.

78. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis / M.S. Maurer, S. Bokhari, T. Damy [et al.] // Circulation-Heart Failure. – 2019. – Vol. 12. – № 9. – P. e006075.

79. Extracellular volume quantification by dynamic equilibrium cardiac computed tomography in cardiac amyloidosis / T.A. Treibel, S. Bandula, M. Fontana [et al.] // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. – 2015. – Vol. 9. – № 6. – P. 585–592.

80. Falk, R.H. The systemic amyloidoses / R.H. Falk, R.L. Comenzo, M. Skinner // The New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 337. – № 13. – P. 898–909.

81. Falk, R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses / R.H. Falk // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – № 13. – P. 2047–2060.

82. Gannon, M.P. Regional Analysis of Myocardial Strain to Wall Thickness Ratio in Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy / M.P. Gannon, C.P. Sison, S.G. Saba // Journal of Thoracic Imaging. – 2024. – Vol. 39. – № 4. – P. 255–264.

83. Gertz, M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment / M.A. Gertz // American Journal of Hematology. – 2022. – Vol. 97. – № 7. – P. 818–829.

84. Grogan, M. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response / M. Grogan, A. Dispenzieri, M.A. Gertz // Heart. – 2017. – Vol. 103. – № 14. – P. 1065–1072.

85. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis / J.D. Gillmore, A. Wechalekar, J. Bird [et al.] // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 168. – № 2. – P. 207–218.

86. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin / L.H. Connors, F. Sam, M. Skinner [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – № 3. – P. 282–290.

87. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Case of Cardiac Amyloidosis and the Importance of Echocardiography in the Diagnostic Workup of Infiltrative Disease / P. Shah, K.N. Murphy, S. Simo [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17. – № 12. – P. e98258.

88. Impact of time to diagnosis on Mayo stages, treatment outcome, and survival in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement / S. Oubari, E. Naser, M. Papathanasiou [et al.] // European Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 107. – № 4. – P. 449–457.

89. Impact of Tafamidis on myocardial function and CMR tissue characteristics in transthyretin amyloid cardiomyopathy / S. Dobner, B. Bernhard, L. Ninck [et al.] // ESC Heart Failure. – 2024. – Vol. 11. – № 4. – P. 2759–2768.

90. Impact of Tafamidis on survival in elderly patients: Insights from the Healthcare European Amyloidosis Registry / A. Jobbé-Duval, M. Kharoubi, E. Donal [et al.] // International Journal of Cardiology – 2025. – Vol. 437. – P. 133522.

91. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms / P. Elliott, B. Gundapaneni, M.B. Sultan [et al.] // European Journal Of Heart Failure. – 2023. – Vol. 25. – № 11. – P. 2060–2064.

92. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with cardiac amyloidosis / G. Lin, A. Dispenzieri, R. Kyle [et al.] // The Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2013. – Vol. 24. – № 7. – P. 793–798.

93. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis / M.D. Benson, M. Waddington-Cruz, J.L. Berk [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 1. – P. 22–31.

94. Kellman, P. T1-mapping in the heart: accuracy and precision / P. Kellman, M.S. Hansen // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2014. – Vol. 16. – P. 2.

95. Lavanya, N.A Right-atrial Variant of Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis / N. Lavanya, A. Oomman // US Cardiology. – 2025. – Vol. 19. – P. e08.

96. Layer-specific strain in patients with cardiac amyloidosis using tissue tracking MR / Z. Li, C. Yan, G.X. Hu [et al.] // Frontiers in Radiology. – 2023. – Vol. 3. – P. 1115527.

97. Left ventricular structure and function in transthyretin related versus light chain cardiac amyloidosis / C.C. Quarta, S.D. Solomon, I. Uraizee [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – № 18. – P. 1840–1849.

98. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy / P. Elliott, B.M. Drachman, S.S. Gottlieb [et al.] // Circulation-Heart Failure. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. e008193.

99. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis / A. Martinez-Naharro, T.A. Treibel, A. Abdel-Gadir [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70. – № 4. – P. 466–477.

100. Magnetic Resonance Imaging in Cardiac Amyloidosis: Unraveling the Stealth Entity / O. Shah, N. Choh, T. Shera [et al.] // International Journal of Angiology. – 2021. – Vol. 31. – № 1. – P. 40–47.

101. Martinez-Naharro, A. Cardiac amyloidosis / A. Martinez-Naharro, P.N. Hawkins, M. Fontana // Clinical Medicine. – 2018. – Vol. 18 (Suppl. 2). – P. s30–s35.

102. Measurement of myocardial amyloid deposition in cardiac amyloidosis using T1 mapping / A. Barison, G.D. Aquaro, N.R. Pugliese [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8. – № 12. – P. 1461–1470.

103. Merlini, G. Molecular mechanisms of amyloidosis / G. Merlini, V. Bellotti // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349. – № 6. – P. 583–596.

104. Milani, P. Light chain amyloidosis: the heart of the matter / P. Milani, G. Merlini, G. Palladini // Haematologica. – 2018. – Vol. 103. – № 11. – P. 1721–1731.

105. MRI feature tracking strain is prognostic for all-cause mortality in AL amyloidosis / J.E. Illman, S.P. Arunachalam, A. Arani [et al.] // Amyloid. – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 101–108.

106. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis / A. Castano, M. Haq, D.L. Narotsky [et al.] // JAMA Cardiology. – 2016. – Vol. 1. – № 8. – P. 880–889.

107. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis / T. Kotecha, A. Martinez-Naharro, T.A. Treibel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71. – № 25. – P. 2919–2931.

108. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance consensus statement / J.C. Moon, D.R. Messroghli, P. Kellman [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2013. – Vol. 15. – P. 92.

109. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis / M. Fontana, S.M. Banypersad, T.A. Treibel [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 157–165.

110. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis: prognostic implications / A. Martinez-Naharro, T. Kotecha, K. Norrington [et al.] // European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. 889–898.

111. Nativi-Nicolau, J. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types / J. Nativi-Nicolau, M.S. Maurer // Current Opinion in Cardiology. – 2018. – Vol. 33. – № 5. – P. 571–579.

112. Natural history and therapy of TTR cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from a clinical perspective / A. Castano, B.M. Drachman, D. Judge [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 66. – № 21. – P. 2451–2466.

113. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System / M. Grogan, C.G. Scott, R.A. Kyle

[et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68. – № 10. – P. 1014–1020.

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

115. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis / J.D. Gillmore, M.S. Maurer, R.H. Falk [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374. – № 25. – P. 2401–2412.

116. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis / T.D. Karamitsos, S.K. Piechnik, S.M. Banypersad [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 488–497.

117. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-DPD scintigraphy / E. Perugini, P.L. Guidalotti, F. Salvi [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46. – № 6. – P. 1076–1084.

118. Outcomes by Cardiac Stage in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial / M.C. Minnema, A.D. Wechalekar, R.L. Comenzo [et al.] // JACC CardioOncology. – 2022. – Vol. 4. – № 4. – P. 474–487.

119. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis / D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W.D. O'Riordan [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 1. – P. 11–21.

120. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study / P. García-Pavía, J.M. García-Pinilla, A. Lozano-Bahamonde [et al.] // Revista española de cardiología. – 2025. – Vol. 78. – № 4. – P. 301–310.

121. Predictors of Mortality in Light Chain Cardiac Amyloidosis with Heart Failure / U.A. Tahir, G. Doros, J.S. Kim [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – P. 8552.

122. Prognostic implications of pericardial and pleural effusion in patients with cardiac amyloidosis / C. Binder, F. Duca, T. Binder [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Vol. 110. – № 4. – P. 532–543.

123. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis / M. Fontana, S. Pica, P. Reant [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – № 16. – P. 1570–1579.

124. Prognostic value of native T1 mapping in cardiac amyloidosis / M. Fontana, A. Martinez-Naharro, T.A. Treibel [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 5. – P. 810–819.

125. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study / S.M. Banypersad, D.M. Sado, A.S. Flett [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6 – № 1. – P. 34–39.

126. Rapezzi, C. Longitudinal strain in the management of cardiac AL amyloidosis: do we need it / C. Rapezzi, A. Aimo, R. Pavasini // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – № 4. – P. 342–344.

127. Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain in Cardiac Amyloidosis: An Intervendor Software Variability Assessment / M.N. Jiang, J. Simkowski, N. El Hangouche [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2023. – Vol. 36. – № 2. – P. 254–256.

128. Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis / D. Phelan, P. Collier, P. Thavendiranathan [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98. – № 19. – P. 1442–1448.

129. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial / J.L. Berk, O.B. Suhr, L. Obici [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – № 24. – P. 2658–2667.

130. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements / S. Kumar, A. Dispenzieri, M.Q. Lacy [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30. – № 9. – P. 989–995.

131. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis / I.S. Syed, J.F. Glockner, D. Feng [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2010. – Vol. 3. – № 2. – P. 155–164.

132. Ruberg, F.L. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis / F.L. Ruberg, J.L. Berk // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – № 10. – P. 1286–1300.

133. Sanchorawala, V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment / V. Sanchorawala // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – Vol. 1. – № 6. – P. 1331–1341.

134. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis / B. Ng, L.H. Connors, R. Davidoff [et al.] // Archives of internal medicine. – 2005. – Vol. 165. – № 12. – P. 1425–1429.

135. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome / J.H. Pinney, C.J. Whelan, A. Petrie [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. e000098.

136. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study / M. Tanskanen, T. Peuralinna, T. Polvikoski [et al.] // Annals of Medical Research. – 2008. – Vol. 40. – № 3. – P. 232–239.

137. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis / A. Dispenzieri, M.A. Gertz, R.A. Kyle [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22. – № 18. – P. 3751–3757.

138. Shah, S.J. Effect of Tafamidis on Cardiac Function in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial / S.J. Shah // JAMA Cardiology. – 2024.

139. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types / C. Rapezzi, G. Merlini, C.C. Quarta [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – № 13. – P. 1203–1212.

140. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy / M.S. Maurer, J.H. Schwartz, B. Gundapaneni [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 11. – P. 1007–1016.

141. The effect of long-term tafamidis treatment on quality of life in people with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM): A plain language summary / M. Grogan, M.K. Davis, M.G. Crespo Leiro [et al.] // Future Cardiology. – 2024. – Vol. 20. – № 11–12. – P. 595–603.

142. The Role of T2 Mapping in Cardiac Amyloidosis / G. Grazzini, S. Pradella, R. Bani [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14. – № 10. – P. 1048.

143. The value of cardiac magnetic resonance delayed enhancement combined with tissue tracking in discriminating cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy / X.G. Xue, X.Y. Xu, X.Y. Lin [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2025. – Vol. 12. – P. 1712928.

144. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Diagnosis and Management / A. Selland, J. Agakishi, A. Devine [et al.] // Current Cardiovascular Risk Reports. – 2025. – Vol. 19. – P. 19.

145. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review / F.L. Ruberg, M. Grogan, M. Hanna [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73. – № 22. – P. 2872–2891.

146. Updates in cardiac amyloidosis: a review / S.M. Banypersad, J.C. Moon, C. Whelan [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2012. – Vol. 5. – № 5. – P. 561–573.

147. Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to screen for light-chain amyloidosis / A. Dispenzieri, J.A. Katzmann, R.A. Kyle [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2010. – Vol. 85. – № 5. – P. 413–423.

148. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy / C. Rapezzi, C.C. Quarta, P.L. Guidalotti [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2011. – Vol. 38. – № 3. – P. 470–478.

149. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) scintigraphy in diagnosing ATTR cardiac amyloidosis / D.F. Hutt, A.-M. Quigley, J. Page [et al.] // European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 15. – № 11. – P. 1289–1298.

150. Wechalekar, A.D. Systemic amyloidosis / A.D. Wechalekar, J.D. Gillmore, P.N. Hawkins // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – № 10038. – P. 2641–2654.

151. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction / E. González-López, M. Gallego-Delgado, G. Guzzo-Merello [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – № 38. – P. 2585–2594.

152. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis / N.M. Fine, A.M. Arruda-Olson, A. Dispenzieri [et al.] // Amyloid. – 2014. – Vol. 21. – № 2. – P. 96–99.

153. Zhang, K.W. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin cardiac amyloidosis / K.W. Zhang, K. Stockerl-Goldstein, D.J. Lenihan // JACC CardioOncology. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. 329–342.