

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НГУЕН ТХАНЬ ЛУАН

**ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Резник Елена Владимировна

г. Москва, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ИЗС	13
1.1. Эпидемиология ИЗС.....	14
1.2. Классификации ИЗС.....	16
1.3. Клинические признаки ИЗС	17
1.4. Электрокардиография в диагностике ИЗС	19
1.5. Эхокардиография в диагностике ИЗС	22
1.6. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике ИЗС	25
1.7. Ядерная сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография в диагностике ИЗС	27
1.8. Лабораторные исследования в диагностике ИЗС	28
1.9. Лечение ИЗС	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	45
2.1. Общая характеристика пациентов	45
2.2. Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с верифицированным инфильтративным заболеванием, при котором возможно поражение сердца, пациентов с ГКМП.....	47
2.3. Скрининг на ИЗС у пациентов с наличием маркеров ИЗС	51
2.4. Проспективное исследование пациентов с подтвержденным ИЗС и пациентов с ГЛЖ без подтвержденного ИЗС.....	52
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
3.1. Результат ретроспективного анализа медицинской документации	63
3.2. Результат скрининга на ИЗС у пациентов с наличием маркеров ИЗС	79
3.3. Результат проспективного исследования пациентов с подтвержденным ИЗС и пациентов с ГЛЖ без подтвержденного ИЗС.....	81
3.4. Оценка прогноза пациентов с амилоидозом и с ГКМП	99
3.5. Классификация ИЗС MORAL-STAGE	104
3.6. Клинические примеры	111

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	118
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150
Приложения	167
Благодарности.....	187

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Инфильтративные заболевания сердца (ИЗС) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся отложением аномальных субстанций в ткани сердца, вызывающих диастолическую, реже – систолическую дисфункцию желудочка/ов. Некоторые ИЗС приводят к утолщению стенки желудочков, другие вызывают расширение камер сердца с вторичным истончением стенки. Увеличенная толщина стенок, малый объем желудочков и возникающая иногда динамическая обструкция оттока из левого желудочка (ЛЖ) могут приводить к внешнему сходству с истинной гипертрофией кардиомиоцитов при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) или гипертоническом сердце. ИЗС, проявляющиеся дилатацией ЛЖ с диффузным или локальным нарушением сократимости стенки и образованием аневризм, могут имитировать ишемическую кардиомиопатию [12, 50, 127, 139, 184].

ИЗС в большинстве случаев являются частью системных заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекаются также почки, печень, кожа и нервная система [3, 4, 20, 22]. Инфильтративный процесс в сердце и других органах носит прогрессирующий характер. На ранних стадиях поражение сердца часто протекает бессимптомно или малосимптомно. В связи с этим в настоящее время ИЗС в большинстве случаев диагностируют на поздних стадиях при развитии тяжелой рефрактерной к терапии хронической сердечной и/или полиорганной недостаточности, а также при аутопсии. Продолжительность диагностического поиска при ИЗС достаточно длительна, иногда достигает 15 лет [12, 87, 139, 160]. В связи с вариабельностью физиологических и морфологических характеристик, низкой настороженностью и осведомленностью врачей в отношении ИЗС довольно часто возникают диагностические ошибки, что требует разработки и внедрения четких алгоритмов для ранней прижизненной диагностики этих заболеваний.

В последние годы отмечены успехи в изучении патофизиологии ИЗС, которые привели к появлению новых патогенетических методов лечения [76, 115,

182]. Применяемые и находящиеся на стадии изучения препараты пока не способствуют обратному развитию ИЗС, но замедляют скорость прогрессирования полиорганной недостаточности [76, 86, 106, 182, 183]. Доступность лекарственных препаратов, модифицирующих болезнь, приводит к повышенному интересу к ИЗС, необходимости включения ИЗС в алгоритмы дифференциальной диагностики для своевременного начала терапии.

Учитывая вышесказанное, крайне актуальной проблемой является исследование аспектов диагностики и особенностей течения ИЗС среди различных групп кардиологических пациентов, а также разработка схем маршрутизации и оптимизации их ведения.

Степень разработанности темы исследования

Термин "инфильтративные заболевания сердца" предложили в 1997 г. Kushwaha S. и соавт., которые в классификации типов рестриктивной кардиомиопатии выделили инфильтративную кардиомиопатию (ИЗС). В последующих публикациях другие авторы дополнили перечень входящих в эту группу заболеваний, включили в него амилоидоз, мукополисахаридозы (МПС), болезнь Фабри, саркоидоз, болезнь Гоше, болезнь Данона и ряд других нозологий. Но до сих пор общепринятой классификации ИЗС не существует.

В Российской Федерации в настоящее время ИЗС в большинстве случаев диагностируются на поздних стадиях или не диагностируются вообще, даже при аутопсии. Не достаточно сведений о частоте диагностики ИЗС. Во многих учреждениях не проводится скрининг на ИЗС. Ряд пациентов после верификации диагноза не получает патогенетической терапии. Не разработаны схемы маршрутизации пациентов с ИЗС для оптимизации ведения.

Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности некоторых ИЗС, характер течения, прогрессирования, влияние на прогноз, выявить типичные признаки поражения сердца для своевременной диагностики и оптимизации ведения пациентов с ИЗС.

Задачи исследования

1. Определить частоту диагностики некоторых видов инфильтративных

заболеваний.

2. Изучить частоту и особенности поражения сердца среди пациентов с верифицированным амилоидозом разных типов, мукополисахаридозами, носителей мутантного гена мукополисахаридоза, пациентов с болезнью Фабри и саркоидозом.
3. Определить общие кардиальные маркеры, при которых необходим скрининг на ИЗС.
4. Выявить типичные признаки поражения сердца при различных верифицированных ИЗС, отличающие их от гипертрофии ЛЖ другой этиологии.
5. Разработать шкалу диагностики ИЗС на примере амилоидоза сердца.
6. Оценить выживаемость и определить факторы неблагоприятного прогноза при ИЗС на примере амилоидоза, сравнить полученные результаты с группой пациентов с ГКМП.

Научная новизна исследования

Впервые определена частота диагностики амилоидоза в многопрофильном стационаре г.Москвы, частота диагностики болезни Фабри в Москве и Московской области, дана сравнительная оценка поражения сердца при системном амилоидозе, мукополисахаридозах, болезни Фабри.

Разработана классификация ИЗС MORAL-STAGE, содержащая детальную информацию о морфофункциональном фенотипе поражения сердца (Morfofunctional - M), поражении органов-мишеней (Organ/system involvement - O), риске смерти от сердечно-сосудистых причин (Risk of cardiac death - R), возрасте дебюта заболевания и старта терапии (Age of onset/starting treatment - A), внутривлечной/внеклеточной локализации патогенетического процесса (Localization of pathological process - L), функциональном классе хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стадии инфильтративного поражения сердца (Stages - S), особенностях патогенетической/симптоматической терапии (Treatment - T), типе аритмии и нарушений проводимости (type of arrhythmias,

conduction disturbance - A), генетических мутациях и характере наследования (Genetic - G), этиологии (Etiology - E).

Выявлены новые клинические маркеры ИЗС, в том числе индекс $MLi > 4,38$ г/м²/мм (рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, деленное на сумму амплитуд комплексов QRS ЭКГ в отведениях от конечностей в мм), индекс $MBc > 67,67$ г/м²/мВ (рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, деленное на индекс Соколова-Лайона (SV1 + RV5 или RV6) в мВ), стандартное отклонение усредненных за 5 минут интервалов NN (SDANNi) <105 мс, циркадный индекс <1,185, треугольная интерполяция интервалов NN (TINN) <511,7 мс. Впервые предложена классификация степени утолщения створок митрального и аортального клапанов сердца.

Впервые проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы у родителей пациентов с мукополисахаридозами, показана возможность клинических проявлений поражения сердца у носителей мутантного гена мукополисахаридоза.

Разработан алгоритм скрининга на ИЗС, предложена схема маршрутизации для пациентов с амилоидозом или с подозрением на амилоидоз для внедрения в Москве и Московской области.

Теоретическая и практическая значимость работы

Количественно продемонстрирована возможность диагностики амилоидоза, болезни Фабри в Москве и Московской области. Определены структурно-функциональные особенности поражения сердца при амилоидозах, мукополисахаридозах и носительстве, болезни Фабри, саркоидозе. Разработан и внедрен алгоритм скрининга на ИЗС, схема маршрутизации пациентов. Определена чувствительность и специфичность различных «ключей диагностики» ИЗС, в том числе повышения эхогенности и зернистости миокарда, утолщения створок клапанов, межпредсердной перегородки (МПП) и стенки правого желудочка (ПЖ), нарушения диастолической функции ЛЖ, наличия ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ), нарушений ритма и проводимости неясной

этиологии, укороченного интервала PQ, снижения суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей и индекса Соколова-Лайона, нарушения variability сердечного ритма (индексов SDANN_i, циркадный индекс, TINN), масс-вольтажной диссоциации (отражением которой являются индексы ML_i и MB_c). Выделены группы пациентов с высоким риском ИЗС, а именно лица, имеющие утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм в сочетании с «ключами диагностики», скрининг у которых может позволить прижизненно диагностировать заболевание, своевременно начать терапию и улучшить их прогноз жизни. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза больных с амилоидозом, в том числе снижение ФВ ЛЖ, гипопроотеинемия, отсутствие патогенетической терапии. Предложена классификация ИЗС MORAL-STAGE, всесторонне отражающая индивидуальные особенности пациента. Разработаны алгоритмы скрининга на ИЗС и маршрутизации пациентов, которые могут быть внедрены в работу врачей кардиологов, терапевтов, неврологов, нефрологов и генетиков.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение сердца является одним из доминирующих проявлений у больных системным амилоидозом, болезнью Фабри, при носительстве мутантного гена мукополисахаридоза, относительно реже встречается у пациентов саркоидозом. Пациентам с указанными заболеваниями необходима оценка структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и включение кардиолога в состав мультидисциплинарной команды, занимающейся ведением таких больных.
2. Самым частым проявлением ИЗС является утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм. При его сочетании с другими типичными признаками необходим скрининг на ИЗС для своевременной диагностики и начала патогенетической терапии. Основными маркерами ИЗС являются повышение эхогенности и зернистости миокарда, утолщение створок клапанов, МПП и стенки ПЖ, нарушение диастолической функции (E/e', e' латерального, e' септального отдела фиброзного кольца митрального клапана (МК)), ХСН с сохраненной ФВ, нарушение ритма и проводимости неясной этиологии, укороченный интервал PQ, снижение суммы

амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей и индекса Соколова-Лайона, нарушение variability сердечного ритма, масс-вольтажная диссоциация (в т.ч. индексы MLi и MBc).

3. Артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, сахарный диабет в анамнезе не исключают наличия ИЗС и не должны приводить к отказу от скрининга на ИЗС при наличии типичных изменений.

4. Нарушения ритма и проводимости неясной этиологии могут быть проявлением ИЗС. Снижение variability сердечного ритма может использоваться для дифференциальной диагностики амилоидоза с утолщением стенки ЛЖ другой этиологии.

5. Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у больных с амилоидозом являются снижение ФВ ЛЖ, гипопроотеинемия, отсутствие патогенетической терапии.

6. Разработанные классификация MORAL-STAGE, шкала диагностики, алгоритм скрининга и схема маршрутизации пациентов с ИЗС могут использоваться в клинической практике.

Степень достоверности результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении большого клинического материала и теоретических положений последних лет по проблеме ИЗС. В работе использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ДЗМ, в процесс обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Резник Е.В.).

Методология и методы исследования

Проведено обследование и анализ медицинской документации 437 пациентов. Исследование состояло из 4 этапов (Рисунок 1):

1. **Ретроспективный анализ** медицинской документации 173 пациентов с верифицированным инфильтративным заболеванием, при котором возможно поражение сердца. Отбор документации проводился за период с 2008 года по 2023 год на базах кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова» ДЗМ, ГБУЗ «ГП № 212» ДЗМ, - а также ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ, НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ «Морозовской ДГКБ» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». В качестве группы сравнения проанализирована медицинская документация 87 пациентов с ГКМП.

2. **Скрининг** на ИЗС был проведен среди 191 пациента с наличием маркеров ИЗС и включал генетическое, ферментативное и морфологическое исследования. Скрининг проводился в период с 2017 года по 2023 год на базах ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗМ.

3. **Наблюдательное проспективное исследование** 65 больных с подтвержденным ИЗС: с амилоидозом (n=33); МПС (n=32, из них 7 больных и 25 носителей мутантного гена МПС). Группой сравнения являлись 30 пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) без подтвержденного ИЗС. Проспективное исследование проводилось в период с 2022 года по 2023 год на базах ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демихова» ДЗМ, НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Медиана периода наблюдения пациентов составила 12 (интерквартильный размах 6; 18) месяцев.

4. **Оценка прогноза** пациентов с амилоидозом (n=81) и пациентов с ГКМП (n=87) за период с 2008 года по 2023 год на базах ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Диссертационное исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол №214 от 24 января 2022). При проведении статистического анализа были использованы программы SPSS 26.0 и STATISTICA 12.0.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и рекомендованы к защите на совместном межкафедральном совещании кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также на 56th ERA-EDTA Congress (Будапешт/Венгрия, 2019), 18th European Congress of Internal Medicine (Лиссабон/Португалия, 2019); Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure (Афины/Греция, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); XIV, XVII, XVIII Международных Пироговских научных медицинских конференциях студентов и молодых ученых (Москва, 2019, 2022, 2023), X научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2022), Международной академической конференции между Цзилиньским университетом (КНР) и РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Амилоидоз сердца» (Москва-Цзилинь, 2022), II Российском форуме с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2022), XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (Москва, 2022), 12-й межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной памяти заслуженного врача России проф. И. И. Чукаевой (Москва, 2023, I место в конкурсе молодых

ученых).

Личный вклад автора

Автором лично проведен набор пациентов, клиническое и инструментальное (ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ - ХМ ЭКГ) обследования, забор и обработка результатов биохимических, генетических, ферментативных исследований крови пациентов в группе проспективного наблюдения. Автором выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, статистическая обработка, представление результатов, сопоставление с ранее опубликованными работами.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности «3.1.20. Кардиология». Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 4, 11, 13, 15, 18 паспорта научной специальности «Кардиология (медицинские науки)».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, из них 6 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 7 статей в журналах, индексируемых в международную базу данных и систем цитирования (Scopus), получено 1 Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622513 от 17.10.2022 «База данных в соответствии с классификацией инфильтративных заболеваний сердца - MORAL-STAGE»

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего в себя 206 источников: 23 отечественных и 183 зарубежных, и приложения. Диссертация изложена на 190 страницах, иллюстрирована 26 рисунками и 22 таблицами. Диссертация изложена на русском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ИЗС

Термин "инфильтративные заболевания сердца" г. впервые предложен в 1997 Kushwaha S. и соавт., которые включили в него 5 нозологий: амилоидоз, саркоидоз, болезнь Гоше, болезнь Гурлера, жировую инфильтрацию сердца [127]. Впоследствии независимо друг от друга Моисеев В.С., Braunwald E., Sewald J., Madan N. и соавт. дополнили перечень заболеваний, входящих в группу ИЗС (Таблица 1) [12, 50, 139, 184]. В настоящее время к ИЗС относится поражение сердца при амилоидозах, саркоидозе, гемохроматозе, болезнях накопления гликогена, болезни Фабри, васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты), атаксии Фридрейха, мукополисахаридозах, оксалозе, болезни Гоше и др. [12, 50, 127, 139, 184].

Таблица 1. Структура ИЗС [12, 50, 127, 139, 184]

Авторы	Kushwaha S. и соавт.	Braunwald E. и соавт.	Sewald J. и соавт.	Моисеев В.С и соавт.	Madan N. и соавт.
Год	1997	2001	2010	2011	2020
Амилоидоз	+	+	+	+	+
Саркоидоз	+	+	+	+	+
Гемохроматоз		+	+	+	+
Болезнь Фабри		+	+		+
Болезнь Гоше	+	+			
Мукополисахаридозы	+ (болезнь Гурлера-тип I)		+ (все типы)		+ (все типы)
Болезни накопления гликогена		+(все типы)	+(болезнь Данона)	+(все типы)	+(болезнь Данона)
Оксалоз сердца			+		+
Атаксия Фридрейха			+		+
АНЦА-ассоциированные васкулиты			+(гранулематоз Вегенера)		+(гранулематоз Вегенера)
Эндомиокардиальные болезни					+

Авторы	Kushwala S. и соавт.	Braunwald E. и соавт.	Sewald J. и соавт.	Моисеев В.С и соавт.	Madan N. и соавт.
Радиационное поражение					+
Метастатическое поражение					+
Жировая инфильтрация	+				

1.1. Эпидемиология ИЗС

Частота диагностики может не в полной мере отражать истинную распространенность ИЗС. В зависимости от нозологии, страны и этнической принадлежности эпидемиологические данные значительно варьируют.

Эпидемиология ИЗС в странах Западной Европы [133, 168, 190, 200, 202], Азии [107, 179], США [44, 91, 105, 161, 197] представлена в Таблице 2. На территории РФ и Вьетнама в настоящее время сведений о частоте диагностики ИЗС не достаточно, мало референсных центров, центров диагностики и наблюдения за пациентами. Тем не менее результаты единичных опубликованных в РФ исследований говорят об относительно высокой частоте амилоидоза. По данным одной из работ, в когорте пациентов российской популяции на долю ATTR-амилоидоза в структуре хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) приходится 4,6% [5].

Скрининговые исследования в США показали, что распространенность болезни Фабри составляет 1:3000 новорожденных [105]. Частота выявления болезни Фабри среди пациентов с утолщением стенки ЛЖ неясной этиологии в Южной Корее составляет 4,6-18,8% [179]. Поражение сердца при болезни Фабри встречается нередко, однако, его точная частота мало изучена.

Поражение сердца характерно для всех типов мукополисахаридозов с гомозиготными и гемизиготными патогенетическими вариантами [46]. Данные о частоте поражения сердца у гетерозиготных носителей мутантного гена мукополисахаридоза в литературе отсутствуют.

Таблица 2. Эпидемиология ИЗС [44, 91, 105, 107, 133, 161, 168, 179, 190, 197, 200, 202]

Болезнь	Страна, год/группа пациентов	Распространенность	Заболеваемость
Амилоидоз сердца	Дания, 2013-2017, >65 лет		3,56/100 тыс.чел/год
	США, 2000-2012	8-17/100 тыс.чел.	18-55/100 тыс.чел/год
АТTRwt-Амилоидоз сердца	Швеция, 2010-2018	1:6000	
AL-амилоидоз сердца	Тайвань, 2016-2019		0,15-0,19/100 тыс.чел/год
Гемохроматоз	Северная Европа, 1997	1:250 населения	
Гемохроматоз сердца	США, 2012-2014, среди пациентов с гемохроматозом	27,8%	
Болезнь Фабри	США, 2013, среди новорожденных	1:3000	
	Европа, 2001-2010, среди молодых пациентов с инсультом	0,5 – 1,2%	
	Южная Корея, 2012-2014, при утолщении стенки ЛЖ неясной этиологии	4,6-18,8%	
Саркоидоз	Москва, РФ, 2012	2,85 (1,8-8,2) на 100 тыс.чел	
	США, 2013, среди афроамериканцев	17,8 на 100 тыс.чел	141,4 на 100 тыс.чел/год
Саркоидоз сердца	Глобально, 2021, среди больных с системным саркоидозом	5-10%	
Мукополисахаридозы	США, 1995-2015, среди новорожденных	0,27 на 100 тыс.чел	0,98 на 100 тыс.чел/год

Системный саркоидоз поражает людей молодого возраста и женщин старше

50 лет [101, 114, 169]. В США распространенность саркоидоза среди афроамериканцев составляет 17,8 на 100 тыс.чел [83]. Финское когортное исследование показало экспоненциальный рост в течение 25 лет (с 1988 по 2012 гг.) ежегодной частоты диагностики саркоидоза сердца более чем в 20 раз. В 2012 г. она составила 2,2 на 100 тыс. взрослых [114]. По мнению Куранос В. и Шарма Р., частота клинически явного саркоидоза сердца составляет 5-10% случаев системного саркоидоза [123], тогда как при аутопсии или визуализирующих исследованиях доказательства поражения сердца выявлялись у 27- 50% пациентов [193]. Распространённость саркоидоза в Москве на 2012 год составляла 2,85 на 100 тыс. населения [17]. Частота поражения сердца среди пациентов с системным саркоидозом в России мало изучена.

Опубликованные эпидемиологические исследования АНЦА-ассоциированных васкулитов в основном описывают ситуацию в Европе, Великобритании и Японии. Заболеваемость колеблется от 0,05 до 2 на 100 тыс. населения с распространенностью от 2 до 42,8 на 100 тыс. населения [122, 145, 164]. Поражение сердца было обнаружено у 36–61% пациентов с гранулематозом Вегенера при эхокардиографии и МРТ сердца, у 40–60% пациентов при аутопсии [162]. У больных с поражением сердца летальность была более высокой (46%), чем у больных без него (39%) ($p=0,02$) [117]. Вовлечение сердца было зарегистрировано у 28–62% пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [58, 102]. Необходимо раннее выявление поражения сердца при АНЦА-ассоциированных васкулитах, которое может влиять на прогноз пациента.

1.2. Классификации ИЗС

Общепринятой классификации ИЗС в настоящее время не существует. Sewald J. и соавт. в 2010 году разделили ИЗС на две группы: 1) инфильтративные КМП, имитирующие ГКМП или гипертоническое сердце, и 2) инфильтративные КМП, имитирующие ишемическую или неишемическую дилатационную КМП [184]. Эта фенотипическая классификация описывает основные формы ИЗС, однако, она не является всеобъемлющей.

В 2022 году Paldino A. и соавт. показали, что классификация КМП на основе

генотипа позволяет стратифицировать риск лучше, чем классификация, учитывающая только ее фенотип [155]. Быстрое накопление знаний о генетических мутациях, патогенетических механизмах поражения сердца и других органов, новых методах исследования и лечения ИЗС требует новой универсальной классификации, которая могла бы описать этиологию, фенотип, риск сердечно-сосудистой смерти, возраст дебюта и другие особенности течения заболевания.

1.3. Клинические признаки ИЗС

У пациентов молодого возраста ИЗС в основном обусловлены генетическими аномалиями, которые приводят к развитию фиброза, аномального отложения белков или гликогена, гликосфинголипидов, гликозаминогликанов (ГАГ). У пациентов в возрасте старше 65 лет самыми частыми причинами развития ИЗС являются амилоидоз, гемохроматоз и саркоидоз, в т.ч. не связанные с генетическими мутациями [157].

Клиническая картина ИЗС неспецифична. ИЗС могут проявляться симптомами и признаками ХСН, в т.ч. одышкой, снижением толерантности к физической нагрузке, периферическими отеками, набуханием шейных вен, гепатомегалией, гидроперикардом, асцитом. Однако, эти проявления характерны для поздних стадий заболевания. На более ранних стадиях поражение сердца может быть менее выраженным или бессимптомным.

ИЗС в большинстве случаев являются частью системных заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекаются почки, печень, кожа и нервная система [3, 4, 20, 22]. На мультисистемность патологии (наличие глухоты, слепоты, дисморфии, умственной отсталости, импотенции и т.п.) могут указывать сами пациенты, их родственники или врачи при физикальном обследовании. Выявление специфичных симптомов и признаков (acroparasthesias, синдрома запястного канала, стеноза позвоночного канала и т.п.) требует тщательного сбора анамнеза и/или специального лабораторного или инструментального обследования.

Наличие причин для развития гипертрофии миокарда не исключает диагноз

ИЗС. González-López E. и соавт. в 2017 году показали, что артериальная гипертензия (АГ) присутствует у 55% пациентов с ATTR-амилоидозом, также могут встречаться гемодинамически значимые пороки аортального (АК, 2,8%) и митрального клапана (МК, 6,5%) [95].

При мультисистемном заболевании фенотипическая экспрессия генов, обуславливающих экстракардиальное поражение, часто предшествует кардиальным проявлениям. В данном случае роль кардиолога заключается в выявлении или исключении поражения сердца у пациента, у которого уже поставлен диагноз инфильтративного заболевания. При ряде заболеваний вовлечение сердца является характерным признаком, например, при ATTR-амилоидозе, болезни Фабри, мукополисахаридозах, атаксии Фрейдрейха [163]. Вероятность постановки правильного диагноза зависит от уровня настороженности кардиолога, проводящего обследование.

Поражения глаз нередко выявляются у пациентов с ИЗС. При болезни Фабри наблюдаются мутовчатое помутнение роговицы, помутнение хрусталика (катаракта Фабри), повышенная извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки; такие признаки хорошо коррелируют с тяжестью заболевания и генотипом, при этом зрение значительно не страдает [20, 77]. При наличии глазных симптомов у молодого больного в сочетании с поражением органов других систем, таких как кожные ангиокератомы, непереносимость жары, ангидроз, синдром Рейно, невропатия (жгучая боль в конечностях), транзиторные ишемические атаки, шум в ушах, диарея и протеинурия, диагноз болезни Фабри является высоко вероятным [20, 77]. В отличие от болезни Фабри поражение глаз при мукополисахаридозах, включающее ретиальную пигментную дегенерацию, ангиоспазм ретинальных сосудов, помутнение роговицы, отек и атрофию зрительного нерва, глаукому, могут привести к значительному ухудшению зрения. У пациентов с мукополисахаридозами глазные симптомы обычно сочетаются со скелетными аномалиями (низкий рост, вальгусная деформация нижних конечностей, килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, дисплазия тазобедренного сустава, компрессия спинного мозга, синдром запястного канала в

молодом возрасте, тугоподвижность суставов) и клапанными пороками сердца [3, 125].

Слабость скелетных мышц, встречающаяся при первичном нервно-мышечном расстройстве (например, двигательная атаксия при атаксии Фридрейха, прогрессирующая непереносимость физической нагрузки, когнитивные нарушения и пигментный ретинит при болезни Данона [2, 62]), обычно предшествует кардиальным проявлениям и доминирует в клинической картине. Однако, иногда она может быть малозаметной, и симптомы поражения сердца могут предшествовать ее развитию [2, 56, 72].

При наличии у пациентов пигментации кожи, сахарного диабета (СД), артралгии во втором и третьем пястно-фаланговых суставах кистей, импотенции, снижения либидо, особенно при сочетании с симптомами ХСН, следует заподозрить гемохроматоз [74]. О нем также следует помнить при гепатомегалии с болью в правом подреберье, при наличии цирроза, внепеченочных проявлений хронического заболевания печени [74].

1.4. Электрокардиография в диагностике ИЗС

На ЭКГ при ИЗС могут определяться снижение вольтажа комплексов QRS. Оно может быть связано с инфильтрацией миокарда (отложением амилоида, глюкозаминогликанов, железа) или с отеком миокарда (при AL-амилоидозе выражен отек миокарда и низковольтажный паттерн встречается чаще, чем при ATTR-амилоидозе, несмотря на большее накопление амилоида при последнем) [33, 130, 198].

Среди больных с ИЗС, подтвержденным биопсией, только 60% с AL- и 35% пациентов с ATTR-амилоидозом имели низкий вольтаж (<5 мВ во всех отведениях от конечностей) [198]. Поскольку эти классические критерии низкого вольтажа комплексов QRS обладают низкой чувствительностью, необходимо найти другие критерии этого признака, обладающие более высокой чувствительностью и достаточной специфичностью с последующим внедрением их в клиническую практику

В исследовании AL-амилоидоза низкий вольтаж, определенный как

амплитуда комплексов QRS 5 мм или менее в каждом отведении от конечностей и 10 мм или менее в каждом прекардиальном отведении, был выявлен у 27% больных, но при использовании индекса Соколова-Лайона (зубец R в V5 + зубец S в V1) 15 мм или менее в качестве критерия низкого вольтажа частота его выявления составила 84% [55, 198].

Снижение вольтажа комплекса QRS часто предшествует значительному утолщению стенки ЛЖ, но результаты некоторых исследований показали, что при гемохроматозе и амилоидозе оно появляется на поздних стадиях [33, 130, 198]. Обычно наблюдается низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей (амплитуда QRS 5 мм или менее), в то время как в прекардиальных отведениях вольтаж комплексов QRS нормальный или высокий. Вольтажное несоответствие может отличать ИЗС от других причин низкоамплитудных паттернов ЭКГ, а именно перикардального или плеврального выпота, ожирения, эмфиземы легких, пневмоторакса или микседемы [55, 69], однако, чувствительность и специфичность этого признака необходимо определить.

Утолщение стенок сердца при ИЗС может быть обусловлено внеклеточной инфильтрацией (при амилоидозах, саркоидозе, гемохроматозе) или внутриклеточным накоплением аномальных субстанций с увеличением объема кардиомиоцитов (при болезни Фабри, Данона). В последнем случае, как при истинной гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП, в молодом возрасте отмечается увеличение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ с нарушением реполяризации; часто регистрируется наджелудочковая тахикардия (НЖТ), фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая тахикардия (ЖТ) [56, 179, 192].

Укорочение интервала PQ является ранним признаком поражения сердца при болезни Фабри [180]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта характерен для болезни Помпе и болезни Данона, а при ГКМП он встречается редко [56, 72]. Причиной преждевременного возбуждения обычно является наличие дополнительных путей проведения, а при ИЗС - инфильтрация гликогеном фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов (которые в норме изолируют проведение импульсов от предсердий на желудочки). Такие аномальные

микроскопические атриовентрикулярные соединения, а не анатомически сформированные обходные пути, по-видимому, обеспечивают морфологическую основу преждевременного возбуждения желудочков [72].

Нарушения проводимости часто выявляются при ИЗС [100, 198]. В одном исследовании AL-амилоидоза (n=344) у пациентов с поражением сердца (n = 240) наблюдались удлинение интервалов PQ, QT и QTс, продолжительности комплекса QRS (все $p < 0,05$), более высокая распространенность внутрижелудочковых блокад (28% против 17%, $p < 0,05$) [47]. При оксалоэ сердца выявляется диффузная обширная инфильтрация оксалатами проводящей системы сердца, приводящая к полной АВ-блокаде и нарушениям желудочковой проводимости [30, 186]. Нарушения проводимости выявились у 75% пациентов, аритмии - у 42% пациентов с саркоидозом сердца [110]. У больных с атаксией Фридрейха ишемия миокарда, патология нервов и ганглиев, а также изменения кардиомиоцитов предрасполагают к локальным замедлениям проводимости и склонности к желудочковым тахиаритмиям [100]. У больных с мукополисахаридозами могут регистрироваться нарушения внутрижелудочковой проводимости или ЖТ [183].

При ИЗС нередко выявляются ФП, аномальная морфология и продолжительность зубца Р, отражающая медленную предсердную проводимость, псевдоинфарктный паттерн с комплексами QS в передних или нижних отведениях, сильное отклонение оси комплекса QRS вправо [69, 198]. При AL-амилоидозе встречается фрагментация комплексов QRS (зазубрины и паттерн RsR') при отсутствии удлинения QRS из-за наличия областей некроза и фиброза миокарда.

У больных с ИЗС часто развиваются нарушения ритма и проводимости, что в связи с чем у больных с аритмиями и блокадами сердца неясной этиологии требуется проведение скрининга для подтверждения или исключения ИЗС.

Нарушения ЭКГ у пациентов с ИЗС являются частыми, но неспецифическими, а такой специфический признак как низкий вольтаж комплексов QRS имеет низкую чувствительность. С учетом требований

клинической практики важно найти новые «ключи диагностика» на ЭКГ в 12 отведениях с высокой чувствительностью и специфичностью.

Холтеровское мониторирование ЭКГ.

АВ-блокады, ФП, тахи- и брадикардии являются довольно частыми осложнениями ИЗС, приводящими к необходимости имплантации кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Поэтому ХМ ЭКГ показано пациентам с ИЗС, особенно при головокружениях, обмороках, ощущении сердцебиения.

Azevedo O. и соавт. в 2020 году показали, что диагноз болезни Фабри маловероятен у пациентов с ГКМП при отсутствии бифасцикулярной блокады при ХМ ЭКГ и базального нижелатерального позднего усиления гадолиния (LGE) при МРТ [38].

Наличие желудочковых экстрасистол (ЖЭС) ≥ 100 ударов/сутки на ХМ ЭКГ имело чувствительность 67% и специфичность 80% для идентификации вовлечения сердца у пациентов с системным саркоидозом [64, 110]. В другом исследовании сделан вывод о том, что ХМ ЭКГ является мощным инструментом скрининга на саркоидоз сердца, с помощью которого можно прогнозировать положительный результат МРТ или позитронно-эмиссионной томографии [82].

В исследовании Yamada S. и соавт. в 2020 году, были выявлены тяжелые нарушения вариабельности сердечного ритма (BCR) у пациентов с AL-амилоидозом сердца. Стандартное отклонение всех интервалов NN (SDNN), стандартное отклонение 5-минутных средних интервалов NN (SDANN) были значительно ниже при амилоидозе сердца по сравнению с ГКМП ($P < 0,001$ соответственно) [204].

Однако, роль ХМ ЭКГ в дифференциальной диагностике ИЗС и утолщения стенки ЛЖ другой этиологии остается неясной.

1.5. Эхокардиография в диагностике ИЗС

ЭХОКГ при ИЗС часто выявляет дилатацию предсердий, симметричное утолщение стенок желудочков при нормальном или небольшом размере/объеме ЛЖ, иногда - нарушение локальной сократимости и/или перикардальный выпот

[39, 123, 130, 154]. Нарушение функции ЛП часто наблюдается при ИЗС [151]. Тромбы в полости ЛП нередко выявляются у пациентов с амилоидозом сердца, даже при синусовом ритме [22].

Концентрическая (псевдо)гипертрофия ЛЖ, часто сопровождающаяся фиброзом миокарда, наблюдается в большинстве случаев амилоидоза, гемохроматоза, оксалоза сердца, болезни Фабри (чаще с фиброзом левой боковой стенки ЛЖ), атаксии Фридрейха [39, 100, 123, 130, 154, 186]. Но в ряде случаев при этих заболеваниях встречаются асимметричное утолщение перегородки, обструкция ВОЛЖ, нормальная толщина стенки, дилатация и снижение ФВ ЛЖ. Иногда у пациентов с болезнью Фабри можно обнаружить эксцентрическое утолщение стенки в результате истончения базального сегмента заднелатеральной стенки ЛЖ за счет преобладания фиброзного замещения [3, 39, 75].

Pieronì M. и соавт. в 2008 году сообщили о «бинарном» признаке эндокарда при болезни Фабри, при котором на ЭХОКГ выявили гиперэхогенный эндокард и гипозэхогенное пространство между эндокардом и миокардом, особенно заметное в межжелудочковой перегородке (МЖП) и верхушечной области ЛЖ [132]. Нередко при болезни Фабри выявляется асимметричное утолщение папиллярных мышц [150].

При мукополисахаридозах возникает асимметричное утолщение МЖП и утолщение клапанов сердца [46, 184].

При саркоидозе сердца может встречаться аномальное утолщение стенок в 24–77% случаев, а также истончение МЖП, дилатация полостей и систолическая дисфункция ЛЖ, нарушения локальной сократимости миокарда без поражения соответствующей коронарной артерии, дисфункция папиллярных мышц, очаговые внутрисердечные включения, утолщение эндокарда предсердий, перикардальный выпот [57, 108]. На фоне лечения кортикостероидами может развиваться аневризма стенки вследствие ретракции участка грануломы и фиброза. Расширение ПЖ может возникать на поздних стадиях заболевания, вероятно, из-за сочетания легочной гипертензии и систолической дисфункции ПЖ вследствие его инфильтрации.

Хотя поражение клапанов с утолщением их створок, утолщение МПП являются распространенными и характерными признаками при ИЗС [39, 106, 154], оценка и классификация толщины створок клапанов и МПП при ЭХОКГ в клинической практике обычно не проводятся.

При ИЗС миокард обладает неоднородной эхогенностью, имеет зернистый блестящий вид при амилоидозе либо приобретает яркие включения - пятнистый узор или «картину снежной бури» при саркоидозе [110, 184]. При оксалозе сердца появляется признак неоднородного эхо-плотного свечения, особенно в папиллярных мышцах [30].

Доплерография при ИЗС обычно выявляет только легкую клапанную дисфункцию, чаще поражаются МК и АК на фоне утолщения их створок с развитием недостаточности или стеноза [46, 123, 130]. Диастолическая функция обычно нарушается. При оксалозе сердца диастолическая функция быстро ухудшается с развитием рестриктивного типа. Снижение пиковой скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца МК (e') выявляется на ранних стадиях амилоидоза сердца и неуклонно ухудшается при его прогрессировании, что помогает дифференцировать амилоидоз сердца от таких заболеваний, как констриктивный перикардит или ГКМП, при которых значения e' в норме или слегка снижены [198]. При болезни Фабри снижение показателей тканевая доплеровская визуализация (TDI) является начальным признаком поражения сердца, которое возникает до развития утолщения миокарда [54]. Рутинное определение показателей TDI при проведении ЭХОКГ необходимо для раннего выявления больных с ИЗС и оценки их диастолической функции.

Методика оценки деформации миокарда, позволяющая выявить нарушение сокращения желудочков до снижения ФВ ЛЖ и развития ХСН, сейчас активно исследуется для диагностики амилоидоза, саркоидоза сердца, болезни Фабри. При амилоидозе сердца наблюдается признак "апикальное сохранение" («cherry on top») - значительное нарушение базальной продольной деформации с сохранением верхушечной деформации [174]. Serra W. и соавт. в 2019 году выявили, что метод визуализации скорости деформации может использоваться

для дифференциальной диагностики ГКМП от утолщения стенки желудочков при болезни Фабри и амилоидозе сердца [180]. Değirmenci Н. и соавт. в 2017 году сообщили о том, что визуализация деформаций миокарда ЛП и ЛЖ может выявить субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ при саркоидозе органов дыхания [66]. Результаты, полученные в предыдущих исследованиях, являются многообещающими, но сложность метода, требования к ультразвуковому оборудованию и специалисту ограничивают его применение в экспертных центрах.

1.6. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике ИЗС

МРТ сердца представляет собой «золотой стандарт» определения размеров полостей сердца, толщины стенок и систолической функции желудочков. Хотя чаще всего эти показатели успешно измеряются с помощью ЭХОКГ, в некоторых случаях (например, при противоречивых данных от нескольких ультразвуковых исследований, или при плохом ультразвуковом окне из-за конституциональных особенностей пациента) МРТ может использоваться как уточняющая методика. Кроме того, МРТ позволяет оценить изменения в ткани миокарда [140].

Концентрическая (псевдо)гипертрофия миокарда ЛЖ с фиброзом наблюдается в большинстве случаев ИЗС. В отличие от AL-амилоидоза когда концентрическая гипертрофия обнаруживается в 68% случаев, асимметричная гипертрофия наиболее частый паттерн ремоделирования желудочков при ATTR-кардиомиопатии (79%) [140]. Гипертрофия при амилоидозе обычно более выражена, чем при гипертонической болезни или пороках сердца, и более выражена при ATTR, чем AL-амилоидозе [140]. В отличие от ГКМП или других форм истинной гипертрофии, для AL-амилоидоза характерно быстрое увеличение толщины стенки в течение нескольких месяцев, при этом индексированный ударный объем обычно значительно снижен на фоне сохраненной ФВ ЛЖ [81].

При исследовании с LGE происходит контрастирование миокарда вследствие наличия фиброза и накопления инородных субстанций в межклеточном пространстве [157]. Причем для некоторых ИЗС свойственен специфический характер контрастирования. Например, для амилоидоза это диффузное

субэндокардиальное накопление во всех стенках ЛЖ с быстрым вымыванием контрастного вещества из крови в межклеточное пространство. Предложена система оценки контрастирования, учитывающая наличие циркулярных и/или трансмуральных участков в базальных, средних и апикальных сегментах ЛЖ, а также наличие участков накопления в миокарде ПЖ, которая позволяет отличить ATTR от AL-амилоидоза с чувствительностью 82% и специфичностью 76% [75].

Снижение сигнала в режимах T2 и T2* является количественным признаком, позволяющим определить уровень поражения сердца по содержанию железа в миокарде при гемохроматозе [163]. Выявление саркоидных гранул и отека межклеточного пространства в режимах T2 позволяет подтвердить диагноз саркоидоза сердца и оценить активность воспалительного процесса [163].

Отсутствие LGE в МЖП у мужчин с выраженным утолщением стенки ЛЖ является «красным флагом» болезни Данона [79]. При выявлении неоднородного субэндокардиального LGE с отсутствием поражения коронарных артерий у женщин с подозрением на ГКМП необходимо проводить генетическое тестирование на болезнь Данона [79]. У пациентов с саркоидозом сердца могут встречаться разнообразные варианты накопления контрастного препарата, из них чаще всего встречается многоочаговое «пятнистое» субэпикардиальное и интрамиокардиальное контрастирование в базальных отделах межжелудочковой перегородки, иногда с распространением на отделы, прилегающие к стенке правого желудочка, нижнебоковой стенке при отсутствии вовлечения субэндокардиальных отделов [51]. При болезни Фабри часто выявляется LGE в базальном сегменте нижнебоковой стенки за счет фиброза [160].

Использование контрастного вещества противопоказано у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², что довольно часто встречается при ИЗС. T1-картирование – новая методика МРТ без введения контрастного препарата, которая позволяет дифференцировать ИЗС от ГКМП. При амилоидозе сердца увеличение значений T1 появляется до утолщения стенки ЛЖ или выявления участков LGE, биомаркеров в крови. С помощью данной методики возможно отслеживать степень инфильтрации сердца

амилоидом и изменения ее с течением времени [198]. Наличие участков с низким значением T1 при отложении сфинголипидов можно использовать для дифференциальной диагностики болезни Фабри, ГКМП и амилоидоза сердца [42].

МРТ сердца позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИЗС. Однако, высокая стоимость, сложность метода, требования к оборудованию и квалификации оператора ограничивают его применение в экспертных центрах после того, как пациенты прошли скрининг другими методами. Это требует поиска более доступных методов раннего скрининга с высокой чувствительностью и специфичностью, выявления групп пациентов с высоким риском ИЗС, которым необходимо выполнять МРТ сердца, что снижает общие затраты на ведение пациентов и увеличивает частоту клинического выявления.

1.7. Ядерная сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография в диагностике ИЗС

Сцинтиграфия миокарда с мечеными фосфатными (остеотропными) комплексами является методом выбора при диагностике АТТН-амилоидоза сердца, при этом в России и Америке в основном используется ^{99m}Tc -пирофосфат, а в странах Европы – ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилатная кислота. Сцинтиграфический патогномоничный признак АТТН-амилоидоза сердца является интенсивное накопление ^{99m}Tc -пирофосфата или ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилатной кислоты в миокарде [159].

Perugini E. и соавт. в 2005 году предложили шкалу поражения сердца по данным сцинтиграфии: степень 0: отсутствие поглощения сердцем и нормальное поглощение ребер; степень 1: поглощение сердцем меньше, чем поглощение ребрами; степень 2: поглощение сердцем с интенсивностью, аналогичной поглощению ребрами; степень 3: поглощение сердцем больше, чем поглощение ребрами, с умеренным поглощением или отсутствием поглощения ребрами [159]. В настоящее время при диагностике АТТН-амилоидоза сердца используется небиопсийный алгоритм, при котором сцинтиграфия сердца с дифосфонатом является методом выбора для подтверждения или исключения диагноза у

пациентов с подозрением на амилоидоз сердца [89]. При выявлении степени 2 или 3 по шкале Perugini на сцинтиграфии и отсутствии моноклонального белка, ATTR-амилоидоз сердца подтвержден без гистологического исследования. Когда обнаружен моноклональный белок и выявлена степень 0 или 1 по шкале Perugini необходимо проводить гистологическое исследование и типирование амилоида [89]. С точки зрения морфологов, достоверная диагностика амилоидоза по этому алгоритму невозможна. Этот алгоритм можно использовать только для предварительной диагностики с целью опередить прогрессирование амилоидоза сердца ранним назначением лечения. Но все равно планировать гистологическое подтверждение в дальнейшем.

Современные методы ядерной визуализации в диагностике ИЗС, такие как комбинированная позитронно-эмиссионная томография и МРТ с 18F-фтордезоксиглюкозой направлены на изучение роли воспаления в патогенезе ИЗС [60]. Доказано, что наличие аномальной перфузии на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и на позитронно-эмиссионной томографии при отсутствии поражения эпикардальных коронарных артерий является признаком микрососудистой дисфункции [60]. Признаки воспаления сердца – ранние проявления поражения сердца могут выявиться в виде фокального поглощения 18F-фтордезоксиглюкозы и повышенной интенсивности сигнала на T2 с коротким временем инверсии [148].

1.8. Лабораторные исследования в диагностике ИЗС

Стандартные лабораторные показатели позволяют оценить наличие и степень поражения органов при всех формах ИЗС, но данный метод обладает низкой специфичностью.

1.8.1. Специфические кардиальные биомаркеры

Для выявления повреждения сердца на ранней, бессимптомной стадии необходимы чувствительные биомаркеры. Тропонин T/I и NT-proBNP являются частью диагностических критериев наличия поражения сердца при ИЗС [109, 184]. Нормальные значения этих биомаркеров практически исключают сопутствующее поражение сердца, в то время как повышенные могут указывать

на вовлечение сердца, но не являются специфическими для ИЗС и должны быть подтверждены данными визуализации [109]. Эти биомаркеры отражают тяжесть поражения сердца при амилоидозах [90, 198], болезни Фабри [39], используются для стратификации риска и определения стадии поражения сердца [97], могут быть особенно полезны у пациентов с повышенным риском развития ИЗС: при моноклональной гаммапатии неизвестного значения (MGUS) и подозрении на AL-амилоидоз сердца, при наличии аномального соотношения свободных легких цепей κ/λ ; носительстве мутаций гена TTR; саркоидозе легких и внутригрудных лимфатических узлов и др. [198].

NT-proBNP и тропонин I повышаются у пациентов с ИЗС вследствие поражения кардиомиоцитов при инфильтративном процессе или прямом токсическом воздействии аномальных субстанций на миокард. В одном исследовании среди 152 пациентов с AL-амилоидозом у пациентов с поражением сердца уровень NT-proBNP никогда не был ниже 97,5 процентиля для нормы, что указывает на 100% чувствительность; более того, уровень NT-proBNP >1285 нг/л обладал специфичностью 92% для выявления поражения сердца [198]. NT-proBNP является ранним индикатором диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с перегрузкой железом, болезнью Фабри [38, 116]. Увеличение NT-proBNP предсказывает развитие ХСН при амилоидозе [198], гемохроматозе, болезни Фабри [38, 116] и других ИЗС [64], поэтому рекомендуется рутинное тестирование NT-proBNP во время наблюдения пациентов с диагностированным инфильтративным заболеванием. Необъяснимые или непропорциональные уровни циркулирующих натрийуретических пептидов могут подтверждать клиническое и инструментальное подозрение на ИЗС, в частности, в группах высокого риска, таких как носители мутаций TTR (либо бессимптомные, либо с симптомами нейропатии), пациенты с аортальным стенозом или ХСНсФВ [94].

Тропонины являются специфическими маркерами повреждения миокарда. Механизмы высвобождения тропонинов у пациентов с ИЗС зависят от патогенеза каждого заболевания. В целом провоспалительное или токсическое воздействие аномальных субстанций или их предшественников и/или микроваскулярная

ишемия могут привести к повреждению кардиомиоцитов и высвобождению тропонина. Уровень тропонина коррелировал с клиническими показателями тяжести ХСН, систолической функцией ЛЖ и толщиной стенки у пациентов с ИЗС [185]. Отмечено, что у пациентов с ИЗС тропонины были повышены при АТТН-амилоидозе в меньшей степени, чем при АЛ-амилоидозе, несмотря на более выраженное утолщение стенки и нарушение систолической функции ЛЖ [194]. Тропонины обладают чувствительностью и специфичностью 87,5% и 75,0% соответственно при оценке активности саркоидоза сердца [40].

Тропонин Т, NT-proBNP были использованы в классификации Мейо для оценки степени поражения сердца при АЛ-амилоидозе и предложенной системе для определения стадии АТТН-амилоидоза сердца [90, 198].

В качестве биомаркеров повреждения сердца при ИЗС были предложены также ангиотензинпревращающий фермент, IgG, лизоцим, растворимый рецептор IL-2, остеопонтин и остеопротегерин, растворимая супрессия онкогенности 2, среднерегионарный проадреномедуллин, матриксные металлопротеиназы сыворотки крови, но на сегодняшний день недостаточно данных об их диагностическом значении [61, 138, 195].

1.8.2. Специфическая лабораторная диагностика при подозрении на ИЗС Амилоидоз

Среди известных в настоящее время 36 типов амилоидоза поражение сердца наиболее часто наблюдается при АЛ- и АТТН-амилоидозе. При подозрении на АЛ-амилоидоз необходимо проводить иммунофиксационный электрофорез сыворотки и мочи с определением свободных легких цепей каппа (κ) и лямбда (λ) в сыворотке, расчетом соотношения, оценку экскреции белка в суточной моче. Моноклональная λ -гаммопатия подтверждена при отношении $\kappa/\lambda < 0,26$, а отношение $\kappa/\lambda > 1,65$ свидетельствует о моноклональной κ -гаммопатии [21, 188].

Специфические биомаркеры АТТН-амилоидоза до сих пор не найдены. Результаты исследований транстиретина (TTR), эндогенного лиганда TTR ретинол-связывающего белка противоречивы [34, 198]. Снижение TTR сыворотки при АТТН-амилоидозе указывает на неблагоприятный прогноз [198].

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри является X-сцепленной рецессивной лизосомальной болезнью накопления. Вследствие недостаточной активности альфа-галактозидазы А, глоботриаозилцерамид (Gb3) аккумулирует в различных клетках. Диагноз болезни Фабри у мужчин подтвержден при выявлении недостаточной активности α -галактозидазы в лейкоцитах или плазме крови [39]. У женщин необходимо генетическое исследование гена α -галактозидазы А (GLA) поскольку активность α -галактозидазы у них может быть в пределах нормы [84]. В России для ферментативной диагностики был введен флуориметрический метод, в котором в качестве материала для определения количества фермента используются сухие пятна крови на фильтровальной бумаге, а не лейкоцитарный осадок, что позволяет хранить образцы до 6 месяцев благодаря стабильности фермента [20]. Определение концентрации Gb3 в плазме крови используется для биохимической диагностики болезни Фабри, но этот метод требует больших временных затрат; у женщин уровень Gb3 в плазме обычно ниже, чем у мужчин, и находится в пределах нормы. Согласно Germain D. и соавт. в 2022 году, плазменный глоботриаозилсфингозин (Lyso-Gb3) – деацилированная форма Gb3, может служить биомаркером для диагностики болезни Фабри у гетерозиготных женщин, а также для терапевтической оценки и мониторинга [87].

Любой скрининг подразумевает проведение надежного, желательно быстрого и недорогого метода исследования. Было предложено измерение накопленного lyso-Gb3 в моче, но его надежность в качестве биомаркера болезни Фабри, особенно у женщин, не доказана. Скрининг групп риска часто проводится путем измерения активности α -галактозидазы А в плазме, но клиницисты должны знать, что это может не выявить все случаи болезни Фабри. Выявление недостаточной активности ферментов в сухих пятнах крови может быть более надежным методом скрининга на болезнь Фабри [84]. Для окончательного подтверждения диагноза после скрининга необходим генетический тест гена GLA.

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы включают 13 различных состояний, вызванных

дефицитом специфических ферментов в пути деградации ГАГ. Хотя большинство типов мукополисахаридозов имеют повышенный уровень ГАГ в тканях, включая кровь и мочу, их диагностика затруднена, поскольку для правильной постановки диагноза необходимы специфические ферментные исследования [3, 125]. Для ферментного анализа обычно используют кровь, исследование сухих пятен крови рассматривается как метод скрининга. Генетическое исследование с определением конкретной мутации играет важную роль в диагностике, обнаружении носительства, генетическом консультировании,—и определении фенотипа [125]. Диагностика мукополисахаридоза начинается с измерения уровня ГАГ в моче, далее проводится анализ специфических ферментов, а завершающим этапом является идентификация мутаций; однако, в настоящее время нарастает тенденция проводить исследования на основе генотипа в начале обследования [125].

У носителей мутантного гена мукополисахаридоза уровни ферментативной активности ниже нормы или в норме, но свойства альфа-L-идуронидазы у них отличаются от здоровых лиц [52]. В единичных публикациях показана возможность наличия у них прогрессирующих клинических проявлений в опорно-двигательной системе [98]. Однако публикации о поражении сердца у носителей мутантного гена мукополисахаридоза в доступных источниках отсутствуют.

Гемохроматоз

Генотипирование (гена HFE) показано при значительном повышении коэффициента насыщения трансферрина железом ($\geq 45\%$) или уровня сывороточного ферритина (у женщин >200 мкг/л, у мужчин 300 мкг/л) [184]. Наследственный гемохроматоз диагностирован при выявлении генотипа C288Y гена HFE в гомозиготном состоянии. При выявлении других генотипов (C288Y в гетерозиготном состоянии или не C288Y) диагноз подтвержден после исключения других заболеваний печени или крови (при необходимости проведение пункционной биопсии печени) [184]. Эффективность железохелатирующей терапии можно оценить по определению уровня ферритина в сыворотке крови.

Болезнь Данона

У пациентов с болезнью Данона отмечается повышение креатинфосфокиназы, тропонина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы [56, 72]. Лабораторные диагностики болезни Данона включают определение активности фермента кислой мальтазы, выявление вакуолярных признаков в скелетных или эндомиокардиальных биоптатах, дефицита белка LAMP-2 в лейкоцитах, генетическое исследование гена LAMP-2 [2]. LAMP-2 входит в состав генетических панелей, используемых при подозрении на КМП или скелетную миопатию. Генетическое исследование гена LAMP-2 представляет собой распространенный и менее инвазивный метод, используемый при диагностике болезни Данона [2].

Болезнь Помпе

При болезни Помпе в биохимическом анализе крови наблюдается увеличения сывороточной КФК в 2-10 раз, при младенческой форме - до 2000 МЕ/л; увеличение аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и/или лактатдегидрогеназы связано с процессами миолиза [121].

Клинический диагноз традиционно подтверждается фактическим отсутствием при младенческой форме или заметно сниженной активностью кислой альфа-глюкозидазы (GAA) при форме с поздним началом в тканях, таких как культивированные фибробласты из биопсии кожи, биопсии мышц, очищенных лимфоцитов, мононуклеарных клеток и линий лимфоидных клеток [121]. Определение активности GAA в сухих пятнах крови является надежным методом, который не только подходит для скрининга новорожденных на наличие болезни Помпе, но также представляет собой быстрый неинвазивный диагностический тест первого уровня для исключения болезни Помпе у взрослых [121]. Определение активности GAA в сухих пятнах крови является надежным методом

Анализ тетрасахарида глюкозы в моче рекомендуется в качестве неинвазивного вспомогательного диагностического теста на болезнь Помпе. В

сочетании с анализом фермента GAA в сухих пятнах крови диагностическая чувствительность близка к 100% для младенческой форме болезни Помпе. В равной степени важно отметить, что отрицательные результаты обоих тестов почти наверняка исключают диагноз младенческого типа болезни Помпе и устраняют необходимость в более инвазивных или трудоемких процедурах, таких как биопсия кожи или мышц [19].

В то время как анализ активности ферментов остается предпочтительным диагностическим тестом на болезнь Помпе, генетическое тестирование играет важную роль в выявлении носителей мутации при семейном скрининге [19].

Диагноз ИЗС является сложной задачей из-за его фенотипической гетерогенности, полиорганности поражения, отсутствия единого неинвазивного диагностического инструмента и ограниченной осведомленности и настороженности врачей. Недавние исследования поставили под сомнение догму о ИЗС как о редком неизлечимом заболевании, была пересмотрена эпидемиология и терапевтические возможности этих состояний. Несвоевременная постановка диагноза ИЗС может оказать серьезное влияние на исход заболевания, поскольку потенциально спасающее жизнь лечение (в частности, ферментозаместительная терапия (ФЗТ) при мукополисахаридозах, болезни Фабри) может быть пропущено или отложено во времени. Чтобы получить своевременную идентификацию, врачи, потенциально столкнувшиеся с ИЗС, должны быть в состоянии распознать клинические маркеры, побуждающие к специальной диагностической работе.

В литературе были описаны некоторые характерные симптомы и признаки ИЗС, но их диагностическая значимость необходима проверять в реальной практике. Тем более такие клинические признаки ИЗС в настоящее время выявляются обычно на поздних стадиях заболевания, поэтому необходимы усилия по поиску новых инструментов для ранней диагностики. Биомаркеры поражения сердца, вероятно, будут полезны, хотя в настоящее время имеется мало данных об их использовании для скрининга у лиц из групп риска. Будущие исследования также должны быть направлены на выявление особенностей визуализации, обладающих высокой специфичностью для дифференциальной

диагностики подтипов ИЗС.

1.9. Лечение ИЗС

Основной целью лечения ИЗС является предотвращение прогрессирования заболевания и необратимого поражения органов. Лечение ИЗС включает специфическую патогенетическую терапию (когда она доступна) и симптоматическую терапию для лечения сердечно-сосудистых проявлений и предотвращения серьезных сердечно-сосудистых событий. Доступность терапии, модифицирующей болезнь, может привести к повышенному интересу ИЗС в дифференциальной диагностике.

1.9.1. Специфическая терапия

Амилоидоз

Целью лечения амилоидоза является снижение продукции легких цепей и ингибирование образования амилоидных фибрилл. Лечение амилоидоза сердца является сложным и специфичным для каждого типа амилоидоза. Для AL-амилоидоза преимущественно применяется лечение трансплантацией стволовых клеток, химиотерапией и ингибиторами протеасом. Даратумумаб (моноклональное антитело, направленное против CD38) в сочетании с химиотерапией с использованием циклофосфида, бортезомиба и дексаметазона (CyBorD) стал первым лицензированным средством лечения AL-амилоидоза [115]. У пациентов с амилоидозом сердца ответ наблюдался в 53% случаях, медиана времени ответа составила 114 дней [115]. Аналогичным образом, пероральное лечение ингибитором протеасом иксазомибом приводило гематологическому ответу у 52% и органному ответу у 56% пациентов с рефрактерным к рецидивам AL-амилоидозом [175]. У пациентов, не достигших такой глубины ответа, варианты лечения включают помалидомид, трансплантацию стволовых клеток, венетоклакс и бендамустин [88]. В то время как многие исследования оценивают гематологический и нефрологический ответ на лечение, кардиологический ответ на проводимую терапию остается малоизученным.

Был достигнут значительный прогресс в лечении ATTR-амилоидоза. В

настоящее время лечение ATTR-амилоидоза сосредоточено на стабилизации тетрамеров TTR и удалении амилоидных отложений TTR. Такие препараты, как тафамидис и дифлунизал, направлены на стабилизацию тетрамера TTR, чтобы предотвратить диссоциацию и образование фибрилл TTR. Тауроурсодезоксихолевая кислота приводит к отделению амилоидных отложений, а также уменьшает накопление токсичных агрегатов TTR [96]. Лечение тафамидисом показывает улучшение выживаемости при ATTR-амилоидозе сердца [96]. ATTR-амилоидоз подходит для таргетной генетической терапии ввиду очевидного отсутствия критической потребности в TTR в физиологии человека - от подавления РНК до первого исследования агента редактирования генов в качестве одноразового «лечебного» применения [141].

Тем не менее, ни один из доступных в настоящее время методов лечения или даже изучаемых методов не приводит к обратному развитию существующих повреждений. Более того, все утвержденные методы лечения амилоидоза являются дорогостоящими (стоимость тафамидиса в США составляет около 225 000 долларов США в год, а даратумумаба — около 200 000 долларов США в год). Необходимо разработать лекарства, широко доступные в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

В последние годы был достигнут прогресс в изучении патофизиологии наследственных заболеваний, в том числе группы лизосомальных болезней накопления, что привело к появлению новых, таргетных методов лечения [182]. В настоящее время доступны: ФЗТ, восстановление субстрата и шапероновая терапия, быстро развиваются генная терапия и другие подходы. Несмотря на значительные успехи, эффективность большинства этих методов лечения ограничена. Как и в случае с более распространенными хроническими заболеваниями (например, СД), эти новые варианты терапии не излечивают пациентов; они скорее стабилизируют функции органов или просто замедляют прогрессирование заболевания, в большей мере потому, что лечение обычно начинают, когда повреждение органов уже произошло. Кроме того, из-за широкой клинической вариабельности этих состояний невозможно предсказать

пользу терапии для отдельного пациента.

Болезнь Фабри

Утвержденные специфические методы лечения болезни Фабри включают ФЗТ и фармакологический шаперон мигаластат, в то время как новые терапевтические подходы находятся в разработке.

В Европе в настоящее время имеется два коммерчески доступных ферментных препарата для лечения болезни Фабри: агалсидаза-альфа, полученная с использованием культивированных фибробластов кожи человека, и агалсидаза-бета, продуцируемая экспрессией кДНК α -галактозидазы человека [32]. Долгосрочные последующие исследования и данные регистров показывают, что ФЗТ задерживает прогрессирование поражения сердечно-сосудистой системы и снижает частоту сердечно-сосудистых событий [86, 134]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что утолщение стенки ЛЖ можно предотвратить ранним лечением. Есть сообщения о регрессе легкого утолщения стенки ЛЖ у пациентов как с классическим, так и с сердечным фенотипом. При далеко зашедшем поражении сердца эффективность ФЗТ невысока, при этом нет данных, указывающих на какое-либо влияние на фиброз миокарда и прогрессирование утолщения стенки ЛЖ [86].

Молекулы шаперона - мигаластат представляют собой иминосахара, вводимые перорально, которые связываются с каталитическим доменом альфа-D-галактозидазы А и способствуют его правильной укладке и транспортировке в лизосому. Клинические испытания и открытые расширенные исследования показали, что лечение мигаластатом было связано со значительным снижением индекса массы ЛЖ [85].

Терапевтические стратегии, разрабатываемые в настоящее время, включают ФЗТ второго поколения, терапию с уменьшением количества субстрата, а также генную и мРНК-терапию [134]. ФЗТ растительного происхождения были разработаны для уменьшения образования антилекарственных антител и улучшения биораспределения ферментов. Терапия по уменьшению количества субстрата основана на пероральном введении иминосахаров, которые

непосредственно ингибируют синтез гликосфинголипидов, тем самым снижая клеточную нагрузку Gb3. Эти препараты, ранее одобренные для лечения болезни Гоше, можно применять независимо от генотипа болезни Фабри. Доклинические подходы *in vivo* с использованием аденовирусно-опосредованного переноса генов, нацеленного на печень, на модели мышей продемонстрировали резкое увеличение активности альфа-D-галактозидазы A и заметное снижение lyso-Gb3 [205]. Новые кардиотропные векторы, которые специфически воздействуют на ткани миокарда с повышенной доставкой и сниженной иммуногенностью (по сравнению с обычными аденовирусными векторами), в настоящее время проходят испытания на приматах. Наконец, системы доставки генов продолжают развиваться. Инкапсуляция мРНК α -Gal человека в липидные наночастицы увеличивала уровни α -Gal в печени, сердце и почках у мышей и нечеловекообразных приматов [68].

Мукополисахаридозы

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была востребована почти исключительно при синдроме Гурлера и редко при других мукополисахаридозах, а наилучшие результаты были получены при ее обнаружении в возрасте до двух лет [106]. ФЗТ в настоящее время доступна для пяти типов мукополисахаридозов (типа I, типа II, типа IVA, типа VI, типа VII). Было широко продемонстрировано, что ФЗТ эффективна для улучшения экскреции ГАГ с мочой, в основном во избежание развития гепатоспленомегалии и улучшения сердечно-легочной функции [156]; более того ФЗТ в настоящее время можно проводить в домашних условиях при некоторых типах мукополисахаридозов [92]. Генная терапия, генистеин также рассматривались как вариант лечения мукополисахаридоза, однако, их применение в клинической практике все еще встречается редко.

В исследованиях как у человека, так и у животных было показано улучшение структуры и функции сердца при ФЗТ и ТГСК [106, 156]. Несмотря на отсутствие положительного результата лечения в предотвращении или остановке прогрессирования клапанного поражения, существует потенциал для смягчения

нейропатологических последствий и регресса кардиомегалии по последним данным при проведении ТГСК в молодом возрасте [106, 183].

Имеющиеся данные свидетельствуют о противоречивости того, что повреждение клапанов можно или нельзя предотвратить с помощью ФЗТ. Существует гипотеза, что ФЗТ не способна предотвратить повреждение клапанов, так как клапаны сердца представляют собой аваскулярную соединительную ткань, а лечебный фермент распространяется посредством системной перфузии; следовательно, количество фермента, достигающего аваскулярной ткани, может быть ограничено. Однако, другие исследователи говорят, что это может быть до тех пор, пока оно начинается в очень раннем возрасте, до того, как разовьется фиброз створок клапана [46, 177]. В недавнем исследовании авторы наблюдали в 10 случаях мукополисахаридозов регресс или улучшение кардиальной симптоматики, включая поражение клапана, по крайней мере, после шести лет лечения ФЗТ [183]. Таким образом, даже если ранняя ФЗТ не может предотвратить повреждение сердца, она может смягчить его прогрессирование.

Болезнь Помпе

Основной метод лечения этого заболевания: ФЗТ - внутривенное введение рекомбинантной кислой альфа-глюкозидазы человека – алглюкозидаза альфа [13]. При подтверждении диагноза лечение необходимо начать незамедлительно. При младенческой форме болезни Помпе данная терапия уменьшает риск смерти на 99%, вызывает обратное развитие КМП, улучшает показатели мышечной силы, двигательной активности и стабилизирует состояние дыхательной системы у детей и взрослых пациентов, при болезни Помпе с поздним началом - замедляет прогрессирование болезни, улучшает состояние костно-мышечной системы и дыхательной системы, повышает выживаемость пациентов и удлиняет период их жизни до наступления инвалидизации и необходимости в вентиляции легких [13, 65].

Болезнь Данона

Терапевтические вмешательства при болезни Данона до сих пор ограничиваются предотвращением внезапной смерти и развития ХСН, в основном

за счет имплантации ИКД и трансплантации сердца. Однако, в настоящее время в США проводятся клинические испытания генной терапии с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вируса, содержащего трансген изоформы LAMP2b человека (RP-A501) [56]. Прогресс и перспективы в области терапии заболеваний, связанных с аутофагией, выдвинули на первый план новые категории потенциальных лекарств, включая активаторы аутофагии (mTOR-мишень рапамицина, трехлазы, флуоксетина у млекопитающих) и ее ингибиторы (бафиломицин, хлорохин, циклогексимид), которые можно было бы использовать в ближайшем будущем для разработки новых стратегий вмешательства [118].

Саркоидоз сердца

За последние несколько лет достигнут значительный прогресс в исследованиях, касающихся диагностики и лечения саркоидоза сердца. Однако, до сих пор ни один лекарственный препарат не одобрен регуляторными органами здравоохранения для лечения больных саркоидозом. Кортикостероидная терапия остается основным методом лечения саркоидоза сердца; лечение следует начинать как можно раньше после постановки диагноза, хотя проспективных контролируемых исследований недостаточно [172]. Рекомендуется проводить лечение на основании опыта клиницистов, мнений экспертов и обсервационных когортных исследований. Традиционная иммуносупрессивная терапия в качестве дополнительной терапии или стероидсберегающего агента, по-видимому, имеет хороший профиль переносимости и безопасности, но ее эффективность в отношении исходов с точки зрения частоты рецидивов и серьезных сердечно-сосудистых событий не ясна. К настоящему времени только два исследования оценивали влияние дополнительной иммуносупрессивной терапии при саркоидозе сердца [43, 203]. Необходимы дальнейшие исследования с однородными группами, сравнение различных схем лечения и воспроизводимые сильные конечные точки, а также исследования для уточнения, какие пациенты подвержены повышенному риску развития желудочковых нарушений ритма и кто может получить пользу от имплантации внутрисердечных устройств.

Лечение гранулематоза Вегенера, ЭНГА требует комплексного подхода.

Глюкокортикостероиды и циклофосфамид остаются стандартом лечения для индукции ремиссии [184]. Поражение сердца при этом часто протекает бессимптомно и связано с повышенной заболеваемостью и неблагоприятным прогнозом. Поэтому ранняя диагностика минимального поражения сердца у пациентов с данным заболеванием крайне важна для старта терапии и улучшения прогноза [58, 102, 117, 162].

Гемохроматоз сердца

Хелаты – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован 1 лекарственный препарат – хелатор железа: деферазирокс (Эксиджад): пероральный прием, период полувыведения составляет 8-16 часов, что позволяет принимать его 1 раз в день. Клинические исследования показали, что деферазирокс способен контролировать токсичный пул лабильного железа плазмы и удалять отложения железа из ткани печени и сердца [18].

Атаксия Фридрейха

На клеточном уровне атаксия Фридрейха приводит к дефициту фратаксина, митохондриального белка, который играет жизненно важную роль в гомеостазе железа и уменьшении окислительного стресса. В настоящее время не существует лекарства от атаксии Фридрейха, применяется лишь поддерживающая терапия. Исследуются новые методы лечения, включая фармацевтические агенты и генная терапия. Агенты, которые усиливают митохондриальную функцию, такие как антиоксиданты, активаторы эритроидного 2-связанного фактора 2 ядерного фактора, дейтерированные полиненасыщенные жирные кислоты, хелаторы железа, а также новые методы аугментации фратаксина и генетической модуляции, вероятно, смогут обеспечить лечение этой болезни [158].

1.9.2. Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия также используется для облегчения симптомов ХСН, аритмий и нарушения проводимости. Лечение пациентов с ХСН, вызванной ИЗС, отличается от обычного лечения пациентов с ХСН. Было доказано, что многие препараты, которые обычно назначают для лечения ХСН, бесполезны при

ХСН, вызванной ИЗС. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-блокаторы снижают смертность у большинства пациентов с ХСН. Однако, у пациентов амилоидозом при лечении ХСН ингибиторы АПФ и БРА способствуют гипотензии из-за вегетативной дисфункции и могут переноситься только в низких дозах. Аналогичным образом было показано, что бета-блокаторы провоцируют брадиаритмии у этих больных [8]. Известно, что обычно блокаторы кальциевых каналов эффективны при лечении диастолической ХСН, но у пациентов с амилоидозом сердца блокаторы кальциевых каналов неэффективны из-за сильного связывания препарата с амилоидными фибриллами, что приводит к ухудшению течения ХСН, гипотонии и обморокам [111]. Сильное связывание с амилоидными фибриллами также может происходить при использовании дигоксина, что приводит к дигиталисной интоксикации, которая включает изменение видимой окраски предметов (желтое окрашивание), холинергическому агонизму и аритмиям [8].

Для лечения перегрузки жидкостью рекомендуется диета с низким содержанием натрия и ограничение жидкости, а также использование петлевых диуретиков и антагонистов минералкортикоидных рецепторов. Однако, даже легкая гиповолемия из-за гипердиуреза в присутствии недилатированного, нерастяжимого желудочка может привести к дальнейшему снижению ударного объема, сердечного выброса, вызвать гипотензию, развитие преренальной азотемии [157].

Наджелудочковые аритмии, особенно ФП, встречаются часто и плохо переносятся. Контроль ритма с использованием антиаритмических средств вместо контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) может способствовать нормальной сократимости предсердий и улучшить диастолическое наполнение для сохранения ударного объема [127]. Лечение нарушений сердечной проводимости возможно с помощью кардиостимулятора. ИКД может рассматриваться с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных с ИЗС, однако, исследования показали, что ИКД недостаточно

эффективны и не улучшают выживаемость [99, 143]. Трансплантация органов является радикальным методом лечения пациентов с ИЗС. При AL-амилоидозе, болезни Данона рекомендуется пересадка сердца, в то время как при ATTR-амилоидозе необходима пересадка сердца и печени.

1.9.3. Клинический мониторинг

Клинический мониторинг необходим для оценки прогрессирования заболевания и требует мультидисциплинарного подхода. Прогрессирование заболевания может по-разному отражаться на различных органах, особенно у пациентов, получающих ФЗТ, химиотерапию, в связи со специфическими вторичными путями повреждения и различной реакцией на терапию тканей. ЭКГ, ЭХОКГ, ХМ ЭКГ и анализ крови на биомаркеры (тропонин, NT-proBNP) должны проводиться регулярно под наблюдением кардиолога для мониторинга состояния сердца. Роль специфических биомаркеров (легкие цепи, lyso-Gb3, ГАГ) в мониторинге развития заболевания и эффективности лечения все еще обсуждается. Перспективно использование МРТ в мониторинге ИЗС. Недавнее исследование показало, что у пациентов с болезнью Фабри, ранее не получавших ФЗТ, 1 год ФЗТ ослаблял снижение T1 с небольшим уменьшением максимальной толщины стенки и стабилизацией индексированной массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Однако, у пациентов с прогрессирующим заболеванием и установленной ФЗТ МРТ показала 1-летнее увеличение T2 в области LGE и ухудшение общей продольной деформации [152].

Недавние достижения в понимании сложности ИЗС значительно улучшили диагностические и терапевтические подходы, особенно в отношении выявления механизмов повреждения, вызванных инфильтрацией, и выявления раннего вовлечения сердца. Более глубокое понимание вторичных патогенных путей, особенно воспаления миокарда, может повлиять на будущие терапевтические стратегии.

Хотя новые специфические методы лечения кажутся многообещающими, задержка диагностики и старта существующих методов лечения остаются серьезной проблемой для многих пациентов с ИЗС, у которых при этом эффекты

специфического лечения могут быть более ограниченными. Обнадеживающие данные о долгосрочных эффектах патогенетической терапии (тафамидиса, ФЗТ, химиотерапии) в том числе на поражение сердца, еще раз подчеркивают важность ранней диагностики, желательно в бессимптомной фазе, до того, как произойдет повреждение органов, и своевременного старта терапии для предотвращения или замедления повреждения органов, вызванного инфильтративным процессом, и улучшения качества жизни пациентов, страдающих ИЗС. Таким образом, сотрудничество между кардиологами и врачами других специальностей остается важным для выявления пациентов с поражением сердца в ранней стадии, чтобы они могли получить максимальную пользу от текущих и будущих терапевтических подходов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика пациентов

Проведено ретроспективное и наблюдательное проспективное исследования. Исследование проводилось на кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Исследование состояло из 4 этапов (Рисунок 1), в которые было включено 437 пациентов.

1. Ретроспективный анализ медицинской документации 173 пациентов с верифицированным инфильтративным заболеванием, при котором возможно поражение сердца. В качестве группы сравнения проанализирована медицинская документация 87 пациентов с ГКМП.

2. Скрининг на ИЗС был проведен среди 191 пациента с наличием маркеров ИЗС и включал генетическое, ферментативное и морфологическое исследование.

3. Проспективное исследование 65 больных с подтвержденным ИЗС: амилоидозом (n=33); МПС (n=32, из них 7 больных и 25 носителей мутантного гена МПС). Группой сравнения являлись 30 пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) без подтвержденного ИЗС.

4. Оценка прогноза пациентов с амилоидозом (n=81) и пациентов с ГКМП (n=87).

Критерии включения в исследование:

1. Верифицированное инфильтративное заболевание, при котором возможно поражение сердца (n=173): амилоидоз (n=76), болезнь Фабри (n=35), носительство мутантных генов МПС (n=33), саркоидоз (n=29).

2. Наличие маркеров ИЗС, при которой показан скрининг на ИЗС (n=191):

- ХСН неясной этиологии, в т.ч. рефрактерной к терапии или в сочетании с хронической болезнью почек 3-5 стадии (n=38).
- Ишемический инсульт неустановленной этиологии (n=38).

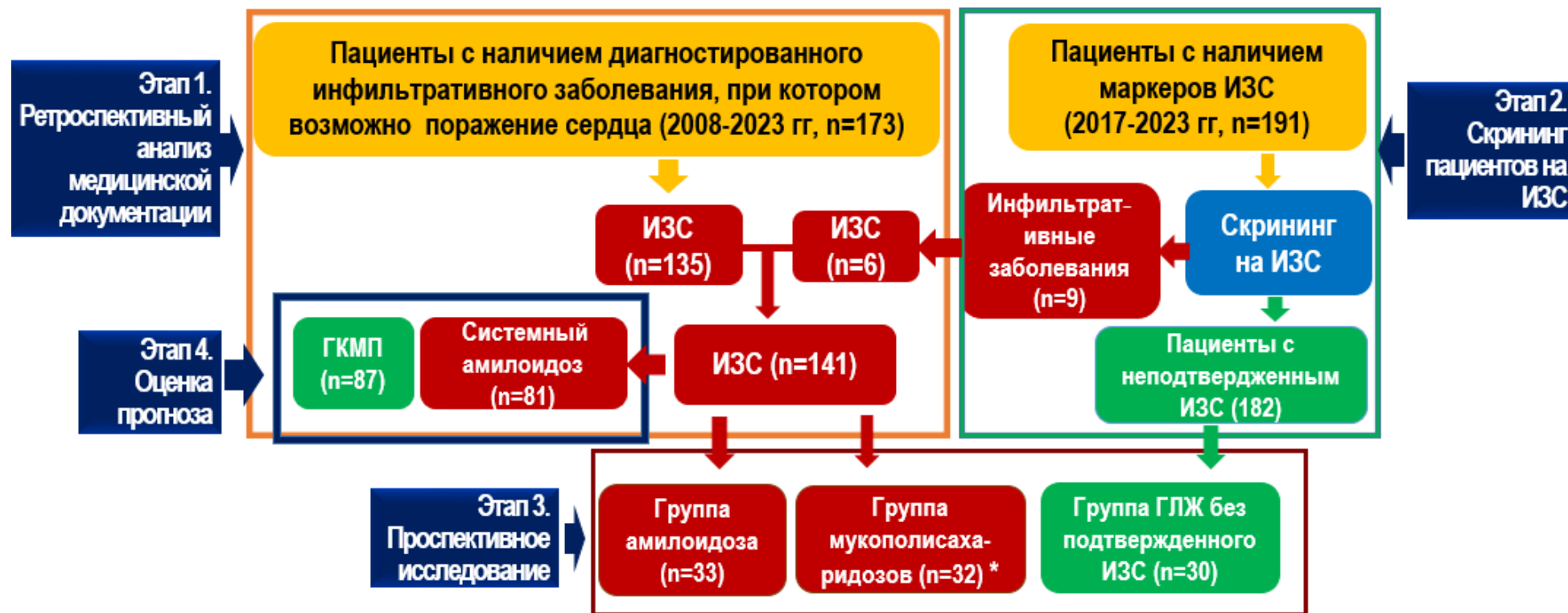


Рисунок 1. Дизайн исследования (n=437). Желтым цветом показаны пациенты в соответствии с критериями включения в исследование. Красным – пациенты с подтвержденным диагнозом. Зеленым – пациенты без подтвержденного диагноза и пациенты группы сравнения. Синим – этапы исследования. Голубым – медицинское действие и методы исследования. * В группу мукополисахаридозов вошли 7 больных и 25 носителей мутантных генов МПС с подтвержденным поражением сердца по клинико-лабораторно-инструментальным данным.

ИЗС – инфильтративные заболевания сердца, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

- Нарушение проводимости, в т.ч. синдром слабости синусового узла неясной этиологии (n=21).
- Патология клапанов сердца неясной этиологии (n=6).
- Диагностированная гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия без типичного генетического субстрата (n=12).
- Утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм в отсутствии аномального повышения пред- и постнагрузки (n=31).
- Кровное родство с больным с наследственным ATTR-амилоидозом (n=5) и мукополисахаридозом (n=6).

Критерии не включения в исследование: Отказ пациента от участия в исследовании и подписания информированного согласия.

Диссертационное исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протоколу №214 от 24 января 2022). Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 59 (42; 69) лет, минимум – 14 лет, максимум – 90 лет

2.2. Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с верифицированным инфильтративным заболеванием, при котором возможно поражение сердца, пациентов с ГКМП

За период 2008-2023 гг был проведен анализ медицинской документации 173 пациента с верифицированным инфильтративным заболеванием, включающего системный амилоидоз (n=76), болезнь Фабри (n=35), мукополисахаридозы (n=7), носители мутантного мукополисахаридоза (n=26), саркоидоз (n=29) на базах кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ (n=10), ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ДЗМ (n=4), ГБУЗ «ГП № 212» ДЗМ (n=2), а также ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗМ (n=39), ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ (n=28), ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ (n=22), ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (n=21), НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (n=16), ГБУЗ «Морозовской ДГКБ» ДЗМ (n=15), , ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России (n=8), ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (n=8) (Рисунок 1, 2). В качестве группы сравнения проанализирована медицинская документация 87 пациентов с ГКМП



Рисунок 2. Ретроспективный анализ медицинской документации.

* В сумме не включает 1 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом. *** у 26 носителей мутантного гена мукополисахаридоза до нашего исследования не было проведено обследование сердца. МПС – мукополисахаридозы, ИЗС – инфильтративные заболевания сердца, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

Морфологические исследования при амилоидозе и саркоидозе были проведены высококвалифицированными патологоанатомами с опытом диагностики данного заболевания. В соответствии с международным стандартом исследуемые образцы, помимо стандартной окраски гематоксилин-эозином, при подозрении на амилоидоз были окрашены Конго красным и исследованы в поляризованном свете.

Секвенирование гена TTR для дифференциации приобретенного и наследственного типа проводили во всех случаях АТТР-амилоидоза.

Критериями системного характера поражения являлись морфологически

доказанный амилоидоз в биоптатах двух и более локализаций или морфологически доказанный амилоидоз в биоптате одной локализации в сочетании с клинико-инструментальной картиной поражения, характерной для амилоидоза, как минимум одного органа [15].

Амилоидоз сердца подтвержден по результатам эндомикардиальной биопсии, окрашивания Конго красным и иммуногистохимии для определения типа амилоида. При отсутствии гистологического анализа сердца у пациентов диагностировали амилоидоз сердца при наличии результатов экстракардиальной биопсии, подтверждающих системный амилоидоз и клинико-инструментальных критериев поражения сердца. Клинико-инструментальным критерием поражения сердца являлось наличие утолщения стенки ЛЖ ≥ 12 мм, нарушения ритма и/или проводимости без известной этиологии. Клинико-инструментальным критерием поражения почек являлось наличие альбуминурии/протеинурии и/или снижение СКФ [15].

Саркоидоз сердца подтвержден по результатам эндомикардиальной биопсии для выявления неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате. При отсутствии гистологического анализа сердца у пациентов диагностировали саркоидоз сердца при наличии результатов экстракардиальной биопсии, подтверждающих саркоидоз, и клинико-инструментальных критериев поражения сердца по рекомендации Японского циркуляторного общества (2016) [123].

Диагноз болезни Фабри и мукополисахаридозов подтвержден ферментативным и генетическим исследованием. Поражение сердца при болезни Фабри, мукополисахаридозов и у носителей мутантного гена мукополисахаридоза подтверждено по данным клинико-инструментальных исследований. Клинико-инструментальным критерием поражения сердца являлось наличие утолщения стенки ЛЖ ≥ 12 мм, пороков сердца, нарушения ритма и/или проводимости без известной этиологии. Клинико-инструментальным критерием поражения почек являлось наличие альбуминурии/протеинурии и/или снижение СКФ [15].

Был проведен анализ всех доступных ЭКГ — у 67 (82,7%) пациентов с

амилоидозом и 35 (100%) пациентов с болезнью Фабри, 28 (96,6%) пациентов с саркоидозом, 7 (100%) пациентов с мукополисахаридозами. Оценены критерии Корнелла, Соколова-Лайона и вольтаж зубцов ЭКГ. Низким вольтажом считался вольтаж в отведениях от конечностей <5 мм или в прекардиальных <10 мм [15]. QRS комплексы желудочкового происхождения, артефакты из анализа исключались.

ЭХОКГ была проведена 63 (77,8% от всех) пациентам с амилоидозом и 35 (100%) пациентам с болезнью Фабри, 18 (62,1%) пациентам с саркоидозом, 7 (100%) пациентам с мукополисахаридозами.. Данные по толщине МПП, TAPSE в медицинской документации представлены в единичных случаях. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови у 67 (82,7%) пациентов с амилоидозом, у 33 (94,3%) пациентов с болезнью Фабри, у 28 (96,6%) пациентов с саркоидозом не определялся.

Для оценки функционального состояния почек была рассчитана СКФ по формуле СКД-EP1 (амилоидоз $n=63$, болезнь Фабри $n=31$, мукополисахаридоз $n=7$). Кроме того, проведена оценка прижизненных данных по наличию и степени выраженности протеинурии по результатам общего анализа мочи (амилоидоз $n=61$, болезнь Фабри $n=28$, мукополисахаридоз $n=7$).

У 26 носителей мутантного гена мукополисахаридоза до нашего исследования не было проведено обследование сердечно-сосудистой системы, данные о состоянии почек не были доступны.

Диагноз ГКМП был установлен на основании ЭХОКГ данных на базах ГБУЗ ГKB им. В.М. Буянова ДЗМ ($n=80$), ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России ($n=1$), ГБУЗ ГKB №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ ($n=6$) за период с 2008 по 2023 год. В качестве диагностических критериев ГКМП использовали максимальную толщину стенки ЛЖ в диастолу ≥ 15 мм, необъяснимую аномальной пред- и постнагрузкой или толщину стенки ЛЖ в диастолу ≥ 13 мм у родственников лиц с ГКМП или у лиц с положительным генотипом [36].

Оценка прогноза выполнена на примере амилоидоза поскольку количество больных и длительность наблюдения (с 2008 по 2023 г.) были достаточно выше в

этой группе, чем в других группах ИЗС. Проведено сравнение полученных результатов с показателями группы пациентов с ГКМП.

2.3. Скрининг на ИЗС у пациентов с наличием маркеров ИЗС

Скрининг на ИЗС был проведен среди 191 пациента с наличием их типичных маркеров и включал генетическое, ферментативное и морфологическое исследования. Скрининг проводился в период с 2017 года по 2023 год на базах ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ (n=156), ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗМ (n=22), ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ДЗМ (n=13, Рисунок 3):



Рисунок 3. Скрининг пациентов на ИЗС при наличии маркеров ИЗС

Примечание: * Скрининг на ИЗС включает генетическое и ферментативное исследование у 190 пациентов; Морфологическое исследование у 4 пациентов
 ** среди 6 пациентов с наследственным типом ATTR-амилоидоза (nATTR-амилоидоз), только 3 проходили обследование сердца; (+) положительный результат по скринингу; (-) отрицательный результат по скринингу; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Генетическое исследование пятен высушенной крови проведено 72 пациентам. Оно включало выявление мутаций в генах транзитина - при

подозрении на семейный ATTR-амилоидоз (секвенирование гена транскретина для дифференциации приобретенного и наследственного типа проводили во всех случаях ATTR-амилоидоза), GLA - при подозрении на болезнь Фабри, лизосомно-ассоциированного мембранного белка 2 (LAMP2) - при подозрении на болезнь Данона, γ 2-субъединицы 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (PRKAG2) - при подозрении на изолированный гликогеноз сердца; MYBPC3, MYH7, TPM, PLN, TNNC1, TNNI3, TNNT2, ACTC1, FLNC, характерных для кардиомиопатий.

Ферментативное исследование пятен высушенной крови проведено 121 пациенту, включало определение концентрации Lyso-Gb3 и активности альфа-галактозидазы (скрининг на болезнь Фабри); активности идуронат-2-сульфатазы (скрининг на болезнь Хантера – МПС II типа); активности бета-глюкоцереброзидазы (скрининг на болезнь Гоше).

Генетические и ферментативные исследования проводились с соблюдением правил взятия, хранения и транспортировки. Анализ выполнялся в Центре Молекулярной Генетики (ЦМГ), лаборатории ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России.

Биопсия и морфологическое исследование биоптатов почек (n=1), подслизистого слоя 12-перстной кишки (n=2), желудка (n=1). Патоморфологическая оценка биоптатов с окраской Конго красным с последующим исследованием в поляризованном свете, типированием амилоидных депозитов с использованием антител к AA-, AL-каппа, AL-лямбда, ATTR-амилоидозу в рамках скрининга (см выше 2 этап) проведена 4 пациентам.

2.4. Проспективное исследование пациентов с подтвержденным ИЗС и пациентов с ГЛЖ без подтвержденного ИЗС

Проводилось наблюдательное проспективное исследование 65 больных с подтвержденным ИЗС: с амилоидозом (n=33); МПС (n=32, из них 7 больных и 25 носителей мутантного гена МПС). Группой сравнения являлись 30 пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) без подтвержденного ИЗС в период с 2022 года по 2023 год. Пациенты обследовались на базах ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ» (n=56), НИКИ педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (n=15), ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (n=18), ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» (n=4). «Морозовская ДГКБ» ДЗМ (n=2, Рисунок 1).

Общая характеристика пациентов в группе амилоидоза, мукополисахаридозов и ГЛЖ без подтвержденного ИЗС при проспективном исследовании представлена на Таблица 3. Медиана возраста составила 44 (33,5; 67,5) лет.

Таблица 3. Характеристика пациентов групп амилоидоза, мукополисахаридозов и ГЛЖ без ИЗС при проспективном исследовании

Группа, n	М/Ж	Тип, n	М/Ж	Подтип, n	М/Ж
Амилоидоз, 33	18/15	AL, 10	5/5		
		ATTR, 21	12/9	wtATTR, 7	5/2
				hATTR, 14	7/7
		Alys, 1	0/1		
		Не типирование, 1	1/0		
Мукополисахаридозы, 32	10/22	Больные, 7	5/2	I, 1	0/1
				II, 2	2/0
				IV, 3	2/1
				VI, 1	0/1
		Носители, 25	5/20	I, 2	0/2
				II, 8	0/8
				IV, 14	5/9
				VI, 1	0/1
ГЛЖ без подтвержденного ИЗС, 30	20/10	ГКМП, 12	8/4		
		Гипертоническая болезнь, 18	12/6		

Сокращения: М/Ж – мужчина/женщина, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, wtATTR – ATTR–амилоидоз, приобретенный тип; hATTR – ATTR – амилоидоз, наследственный тип

У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. В рамках проспективного этапа проводилось расширенное физикальное обследование с оценкой наличия симптомов и признаков, функционального класса (ФК) ХСН NYHA, измерением артериального давления

через 1 и 3 мин после перехода из положения сидя в вертикальное положение для подтверждения/исключения ортостатической гипотензии, выявлением кардиальных и экстракардиальных маркеров ИЗС в соответствии с разработанным чек-листом (см Приложение Б к диссертации), а также ЭКГ, ЭХОКГ, ХМ ЭКГ, анализ крови на тропонин I, NT-proBNP, цистатин С, оценка выраженности клинической симптоматики ХСН в соответствии с ШОКС, оценка качества жизни по опроснику SF36 [10, 11]. Медиана времени наблюдения пациентов составила 12 (6; 18) месяцев.

ЭКГ в 12 стандартных отведениях регистрировали в положении лежа на спине с отведениями от конечностей, расположенными на запястьях и лодыжках, со стандартной скоростью (25 мм/с) и усилением (10 мм/мВ). Рассмотрены и собраны следующие данные: настройки фильтра ЭКГ- аппарата; ритм; ЧСС, интервал PR; напряжение и продолжительность комплекса QRS; нарушения деполяризации и реполяризации, электрическую ось сердца. Интервал QT измеряли вручную и корректировали по формуле Базетта для ЧСС от 60 до 100 ударов в минуту и по формуле Фрамингем для ЧСС ниже 60 или выше 100 ударов в минуту [199]. Низкоамплитудные комплексы QRS определялись как амплитуда $QRS \leq 5$ мм во всех отведениях от конечностей.

Недостаточная прогрессия зубца r в прекардиальных отведениях определялась как амплитуда зубца r $\leq 0,3$ мВ в отведении V3 и амплитуда зубца r в отведении V2 $\leq$ амплитуды зубца r в отведении V3 [178]. Изменение ST-T определяли как подъем или депрессия сегмента ST-T на 1 мм и более от исходного уровня. Кроме того, во всех 12 стандартных отведениях исследовали наличие блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), нарушения внутрижелудочковой проводимости. В частности, АВ-блокада первой степени определялась как интервал PR > 220 миллисекунд; и инверсия зубца Т на глубину $\geq 0,1$ мВ в ≥ 2 смежных отведениях при отсутствии БПНПГ/БЛНПГ. Оценки вольтажа комплексов QRS также рассчитывались по амплитуде комплексов QRS в миллиметрах (1 мм = 0,1 мВ), во всех 6 отведениях от конечностей и прекардиальных отведениях. Учитывались ЭКГ, которые были

выполнены пациентом амбулаторно или по скорой медицинской помощи при возникновении симптомов нарушения ритма, проводимости или ишемии.

ХМ ЭКГ выполнялось на устройстве Medilog FD5 plus с принадлежностями Schiller (Швейцария) при включении в исследование и в динамике при необходимости. Антиаритмическая терапия отменялась за три периода полувыведения перед выполнением мониторинга. ХМ ЭКГ проводилось, когда пациенты находились в клинически стабильном состоянии в течение 24-часового периода регистрации. Во время записи пациенты были активны, вели обычную повседневную деятельность, а также вели дневник наблюдения, в котором описывали свой распорядок дня, принимаемые лекарственные средства, кардиальные симптомы, если таковые были. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике (2014г.) при измерении интервалов NN для анализа ВСР были соблюдены [9].

При анализе определялись показатели вариабельности ритма сердца: квадраты различий между соседними интервалами NN (rMSSD) и процент последовательных интервалов NN, которые отклоняются друг от друга более чем на 50 мс (pNN50) в качестве показателей парасимпатической модуляции, а среднее значение стандартных отклонений всех нормальных интервалов синусового NN для всех 5-минутных сегментов (SDNNi) и стандартное отклонение усредненных за 5 минут интервалов NN (SDANNi), треугольная интерполяция интервалов NN (TINN) в основном связаны с симпатической. Также оценивали количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), ЖЭС и неустойчивой желудочковой тахикардии (НуЖТ). НуЖТ определяли как три или более последовательных сокращения, возникающих ниже атриовентрикулярного узла, со средним интервалом R-R ≤ 600 мс и продолжительностью менее 30 с. Изменение ST-T определяли как подъем или депрессия ST-T на 1 мм и более от исходного уровня. Желудочковые нарушения ритма классифицировали в соответствии с системой классификации Lown B. и Graboys T. [137]. Циркадный индекс (ЦИ) определяется как отношение средней дневной к средней ночной

ЧСС. ЦИ считали пониженным если он был менее 1,2, и повышенным при значении выше 1,45 [9].

ЭХОКГ выполнялась на аппаратах Samsung-Medison SONOACE R7-RUS (Samsung, Южная Корея), датчиком Samsung PN2-4 с частотой сканирования 2 - 4 МГц; Siemens Acuson SC2000 (Siemens США), датчиком Siemens P4-2 с частотой сканирования 1.3 – 4.4 МГц; Philips Affiniti 50 (Philips, США), датчиком S4-2 с частотой сканирования 2 - 4 МГц.

Оценивались размеры и объемы камер сердца, толщина стенок желудочков, масса миокарда, диастолическая и систолическая функции ЛЖ, наличие патологии полулунных и атриовентрикулярных клапанов, в т.ч. кальциноз и утолщение створок, пролапс клапанов, в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии/Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации (2016 г) [147].

Обструкция ВОЛЖ определялась при доплерографии как пиковый градиент ≥ 30 мм рт. ст. в покое или при провокации при доплерографии. Асимметричная септальная ГКМП/утолщение стенки ЛЖ была диагностирована на основании наличия толщины перегородки ЛЖ ≥ 15 мм и отношения толщины перегородки к свободной стенке ЛЖ $\geq 1,3$ [25]. Апикальную ГКМП/утолщение стенки ЛЖ определяли по морфологически неоднородному утолщению стенки ЛЖ, ограниченным верхушкой ЛЖ [36].

Изображения для измерения папиллярных мышц были получены из парастеральной проекции по короткой оси. Максимальные диаметры передне-латеральной и задне-медиальной папиллярных мышц измеряли на среднем уровне парастеральной проекции по короткой оси в конечно-диастолическую фазу. Горизонтальный диаметр измеряли параллельно линии, проведенной между центром полости ЛЖ и папиллярной мышцей, в месте ее прикрепления к стенке ЛЖ. Вертикальный диаметр измеряли перпендикулярно линии, описанной выше (Рисунок 4). В соответствии с критериями Кобаши утолщение папиллярных мышц определялось диаметром ≥ 11 мм по крайней мере одной папиллярной мышцы в горизонтальном или вертикальном направлении или в обоих

направлениях [113].

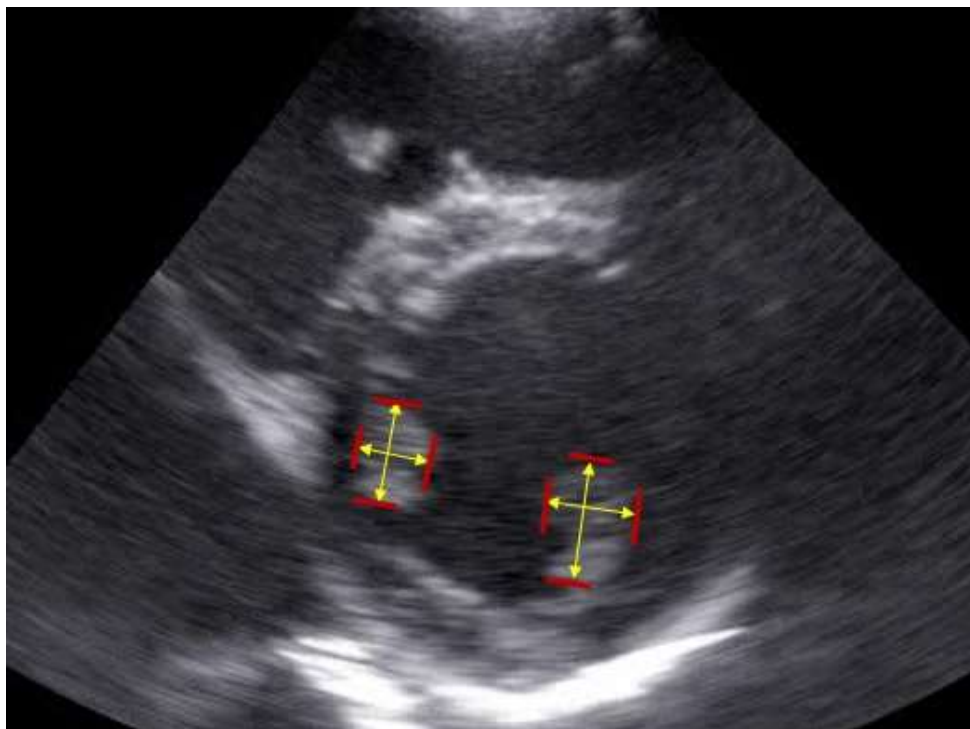


Рисунок 4. Измерение размеров папиллярных мышц

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и её индекс (ИММЛЖ) рассчитывались по следующей формуле [131]:

$$\text{ММЛЖ} = \{0,8 \times (1,04[(\text{КДР ЛЖ} + \text{Тзс} + \text{Тмжп})^3 - (\text{КДР ЛЖ})^3]) + 0,6\}$$

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{\{0,8 \times (1,04[(\text{КДР ЛЖ} + \text{Тзс} + \text{Тмжп})^3 - (\text{КДР ЛЖ})^3]) + 0,6\}}{\text{площадь поверхности тела}}$$

Паттерн наполнения ЛЖ (волна Е, волна А) оценивали с помощью импульсной доплерографии в 4-камерной проекции. Значение систолической (s), ранней (e') и поздней (a') диастолических скоростей смещения септального и бокового отделов фиброзного кольца МК оценивали с помощью TDI в 4-камерной проекции; было рассчитано отношение между ранним диастолическим наполнением ЛЖ и септальной скоростью митрального кольца (Е/е') [147]. Пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ распределили по трем типам [147].

Толщину створки МК измеряли во время диастолы при полной экскурсии при оптимальных настройках усиления без гармоник и с частотой $\geq 2,0$ МГц в парастеральной длинной оси (Рисунок 5А, Б). Измерение толщины створок МК также выполнялось в систолу при апикальной четырехкамерной проекции

(Рисунок 5В). Измерения толщины задней створки МК (Рисунок 5Б) проводились в диастолу в неподвижном кадре, где было четкое отделение задней створки МК от других тканей заднего кольца. Измерение толщины АК выполнялось в систолу в парастернальной длинной оси (Рисунок 5Г).

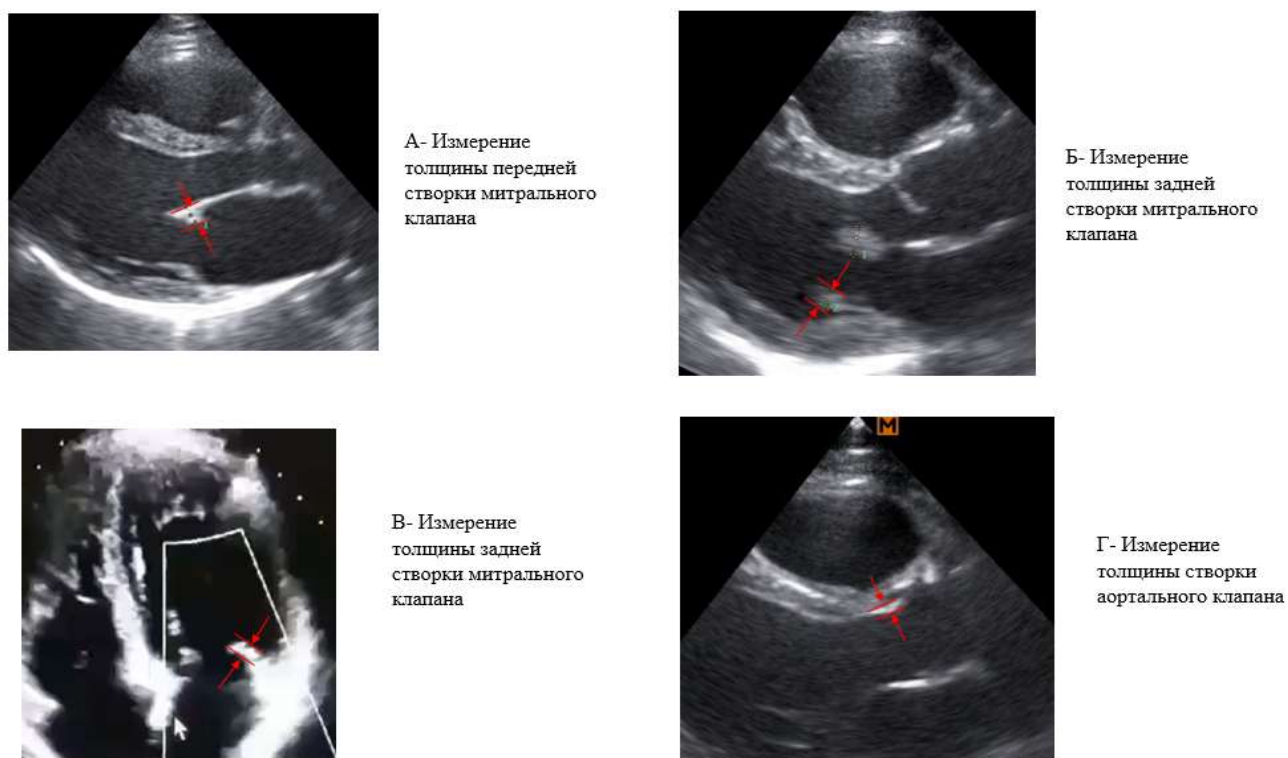


Рисунок 5. Измерение толщины створок МК и АК

Измерение проводили в самой толстой части створки, включая очаговое утолщение, выпуклость и узелковость на каркасе с максимальным отделением хорд от ткани створки. Аномальное утолщение передней створки МК зависит от возраста и определяется следующим образом: ≥ 3 мм для лиц в возрасте ≤ 20 лет; ≥ 4 мм для лиц возрасте 21–40 лет; ≥ 5 мм для лиц старше 40 лет. Аномальное утолщение створок АК определяется когда их толщина $> 1,5$ мм [173].

Утолщение створок АК разделили на легкое (1,5-2,5 мм), умеренное (2,5-4 мм с небольшим ограничением раскрытия АК и/или умеренный кальциноз АК) и выраженное (> 4 мм и ограничением раскрытия АК и/или выраженный кальциноз АК, Таблица 4). Утолщение створок МК разделили на легкое (4-5 мм), умеренное (5-7 мм с утолщением хорд МК), выраженное (> 7 мм с утолщением хорд и фиброзом верхушки папиллярной мышцы) (Таблица 5).

Таблица 4. Предлагаемая классификация утолщения створок АК

Степени утолщения створок АК	Толщина створок АК	Ограничение раскрытия АК	Стеноз АК	Дополнительные признаки
Норма	<1,5 мм	-	-	
1 степень (легкое)	1,5-2,5 мм	-	-	
2 степень (умеренное)	2,5-4 мм	+/-	-	Кальциноз АК, стенки аорты кальцинированы
3 степень (выраженное)	>4 мм	+	+/-	Выраженный кальциноз АК, стенки аорты кальцинированы, аортальная регургитация

Таблица 5. Предлагаемая классификация утолщения створок МК

Степени утолщения створок МК	Толщина створок МК	Ограничение раскрытия МК	Стеноз МК	Дополнительные признаки
Норма	≤ 3 мм	-	-	
1 степень (легкое)	4-5 мм	-	-	
2 степень (умеренное)	5-7 мм	+/-	-	Утолщение хорд МК
3 степень (выраженное)	>7 мм	+	+/-	Утолщение хорд МК, фиброз верхушки папиллярной мышцы

Пролапс МК был диагностирован как смещение створок более чем на 2 мм за пределы митрального кольца в парастернальной или апикальной 4-камерной проекции по длинной оси [67] (Рисунок 6).

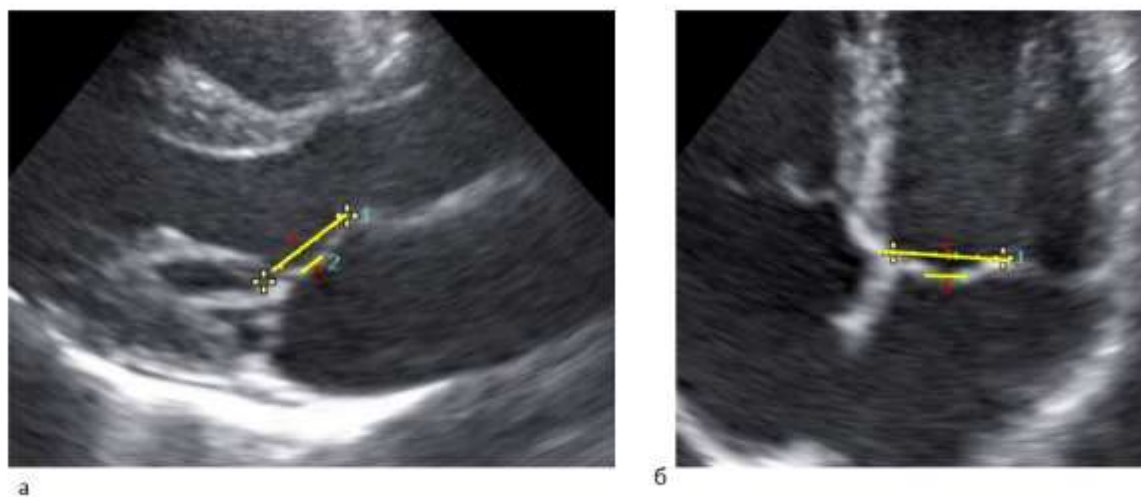


Рисунок 6. Пролапс МК в парастеральной проекции по длинной оси (а) или апикальной четырехкамерной проекции (б)

Толщина МПП измерялась при апикальной четырехкамерной визуализации перпендикулярно ее оси в конце диастолы на расстоянии 1 см от места соединения передней створки и фиброзного кольца МК (Рисунок 7).

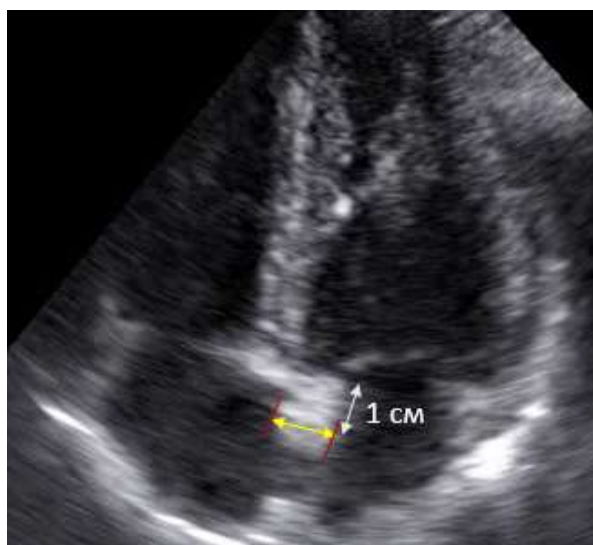


Рисунок 7. Измерение межпредсердной перегородки в апикальной четырехкамерной проекции

Пиковую систолическую экскурсию кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) оценивали в М-режиме в 4-камерной проекции, а систолическое давление в легочной артерии оценивали на основе скорости трикуспидальной регургитации и расчетного давления в правом предсердии [144]. Регургитация трехстворчатого клапана первой степени считалась патологической и отличалась

от физиологической регургитации при значениях систолического давления в ПЖ выше 20 мм рт.ст.

Индивидуальные измерения проводились трижды по оптимальным неподвижным кадрам кинопетлей. Измерения проводились в миллиметрах с точностью до двух знаков после запятой в соответствии с настройками аппарата, затем усреднялись до миллиметров и одного знака после запятой.

Отношение массы к вольтажу рассчитывалось как масса миокарда ЛЖ, индексированная к площади поверхности тела, деленная на сумму амплитуд комплексов QRS на ЭКГ в отведениях от конечностей в мм (индекс MLi) или на индекс Соколова-Лайона в мВ (индекс MBc).

Лабораторная диагностика у пациентов проспективной группы проведена с использованием замороженной сыворотки крови, хранившейся с соблюдением температурного режима -20°C. Уровень NT-proBNP, тропонина I, цистатина С был определен твердофазным одностадийным «sandwich»-вариантом иммуноферментного анализа на планшетах с использованием тест-систем «NT-proBNP – ИФА-БЕСТ» (чувствительность — 0,02 нг/мл), тропонина I – ИФА-БЕСТ» (чувствительность — 0,02 нг/мл), цистатин С – ИФА-БЕСТ» (чувствительность – 0,05 мкг/мл) соответственно.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Нормальность распределения значений признаков проверялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение для нормально распределенных непрерывных переменных и долей для категориальных переменных. Когда распределение исследуемых количественных признаков отличалось от нормального, при статистических расчетах использовались непараметрические критерии и количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Различия между нормально распределенными непрерывными значениями оценивались с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорной коррекцией Бонферрони. Различия между номинальными переменными сравнивали с помощью критерия хи-квадрат.

Анализ отдаленной кумулятивной выживаемости осуществляли по методу Каплана–Мейера; различий между кривыми выживаемости – с помощью логранг-критерия. Для расчета вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных использовалась бинарная логистическая регрессия. Анализ рабочих характеристик приемника (ROC) для идентификации ИЗС у пациентов с утолщением стенки ЛЖ был выполнен для расчета чувствительности, специфичности, площади под кривой ROC и оптимального порогового значения, а также определения качества прогностической модели. Регрессионная модель Кокса использовалась для оценки условного риска события при заданных значениях исходных признаков. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Анализ проводился специалистом по биостатистике с использованием статистического программного обеспечения SPSS (версия 26.0; Институт SPSS, США) и STATISTICA (версия 12.0; StatSoft, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результат ретроспективного анализа медицинской документации

Самым часто диагностируемым ИЗС в настоящее время является амилоидоз сердца. Нами проанализирована частота диагностики амилоидоза по результатам анализа биопсийного материала в ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова» ДЗМ (Таблица 6). Направление материала с целью морфологического подтверждения/исключения депозитов амилоида до конца 2016 года осуществлялось лишь в единичных случаях [15], выявляемость амилоидоза была крайне низкой. В последующие годы отмечено постепенное увеличение числа запросов на верификацию амилоида и количество доказанных случаев амилоидоза [15]. Средняя частота диагностики амилоидоза с 2008 по 2019 гг составила 12/100 тысяч госпитализированных в год, максимальная в 2019 году - 53/100 тысяч госпитализированных.

Таблица 6. Частота диагностики амилоидоза в многопрофильном стационаре по результатам биопсийных исследований

Год	Количество пролеченных пациентов в стационаре	Количество пациентов с позитивным результатом при верификации амилоида	Частота диагностики амилоидоза (количество/100 тысяч человек)
2015	42024	0	0
2016	46047	1	2,17
2017	45909	3	6,53
2018	49604	15	30,2
2019	47024	25	53,2
2008-2019	445964	56	12,6

По данным отчета ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», до 11.2023 г. в Москве и Московской области выявлено 48 пациентов с болезнью Фабри, включая взрослых и детей. С учетом численности населения данных регионов, определена частота диагностики болезни Фабри в Москве и Московской области, составляющая 2/млн. населения.

Другие инфильтративные заболевания выявляются в единичных случаях, данные о частоте их диагностики не доступны.

Анализ медицинской документации у пациентов с системным амилоидозом

При анализе медицинской документации пациентов с системным амилоидозом (n=81, 59,3% женщин) медиана возраста составила 70 (61; 79) лет. В 79% случаев диагностика системного амилоидоза была осуществлена прижизненно, в 21% случаев диагноз был впервые установлен на аутопсии. Типирование амилоида было проведено у 45 (55,6%) больных: ATTR-амилоидоз выявлен у 23 (28,4%), AL-амилоидоз – у 16 (19,8%), AA-амилоидоз – у 3 (3,7%), Alys-амилоидоз – у 1 (1,2%) пациента (Рисунок 8). По техническим причинам, у 36 (44,4%) пациентов типирование амилоида не проводилось.

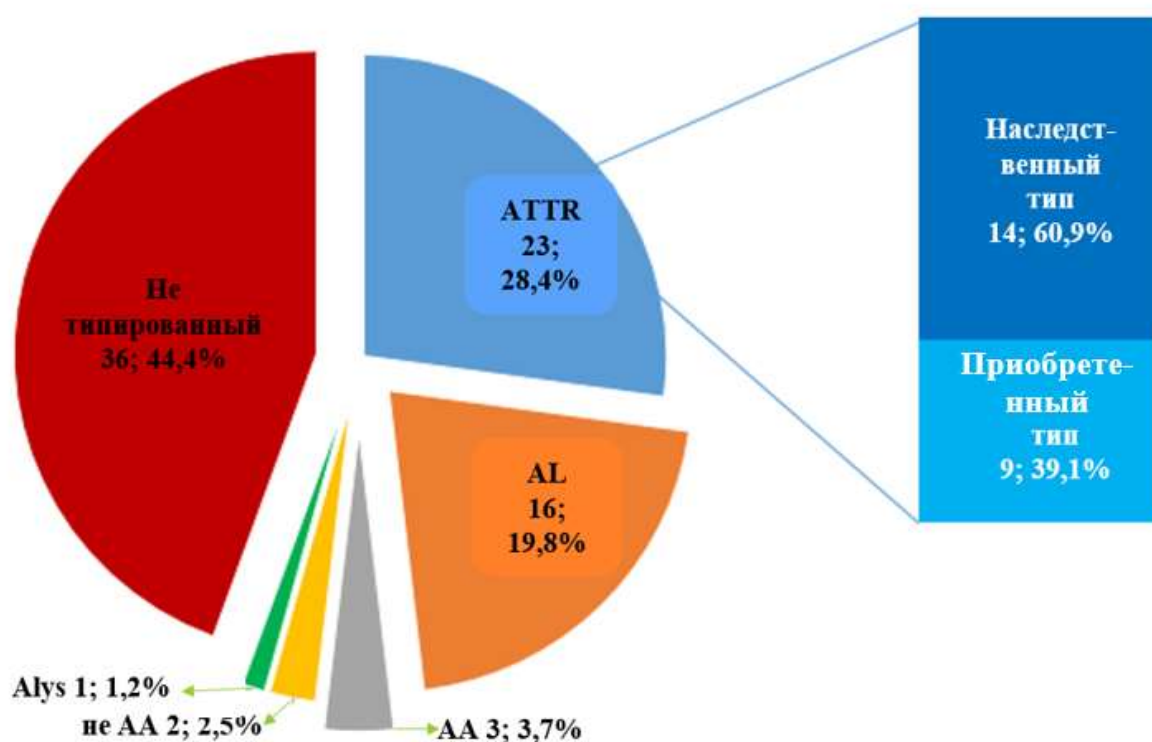


Рисунок 8. Результаты типирования амилоида

Медиана времени от дебюта заболевания до постановки диагноза амилоидоза составила 2 (1; 4,5) года, max – 17 лет. Патогенетическое лечение проводилось 18 (22,2%, n=81) пациентам с амилоидозом. Медиана времени с момента постановки диагноза до начала патогенетической терапии составила 5 (2; 12) мес, max – 12 лет. Патогенетическая терапия ATTR-амилоидоза тафамидисом проводилась 9 (39,1%, n=23) больным, при этом 7 (30,4%) больным назначали тафамидис в дозе

20 мг 1 раз в сутки, 2 пациента (8,7%) умерли во время лечения. У 2 (8,7%) больных на фоне прогрессирования поражения сердца доза тафамидиса была увеличена до 61 мг 1 раз в сутки. Химиотерапия была назначена 9 (56,3%, n=16) пациентам с AL-амилоидозом, при этом 6 (37,5%) больных прошли 6 курсов по программе VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон), из них у 5 (31,2%) пациентов наступила полная гематологическая ремиссия, 1 (6,3%) пациент умер с нарастанием явлений ХСН на фоне терапии; 1 (6,3%) пациент прошел 4 курса по программе MD (мелфалан + дексаметазон) с летальным исходом; у 1 (6,3%) пациента проведен 1 курс VMD (мелфалан + бортезомиб + дексаметазон), 2 курса VCD, 3 курса BBD (бендамустин + бортезомиб + дексаметазон), достигнута полная гематологическая ремиссия; 1 (6,3%) пациент прошел 1 курс VCD, 4 курса MD с кардиотоксическими осложнениями (ФП, артериальной гипотензией, декомпенсацией ХСН, повышением NT-proBNP до 6286 пг/мл, тропонина I до 0,233 нг/мл).

За период наблюдения, который составил 13 (0; 22) мес, max – 15 лет, умерли 40 (49,4%) пациентов с системным амилоидозом. Результаты аутопсии были доступны у 22 (55%, n=40) пациентов, у 100% из них было выявлено поражение сердца.

АГ в анамнезе отмечалась у 57 (72,2%) пациентов с системным амилоидозом: у 8 (10,1%) пациентов — 1 степени, у 12 (15,2%) — 2 степени, у 37 (46,9%) — 3 степени. У 21 (26,3%) пациента при госпитализации была выявлена артериальная гипотензия.

Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был указан у 15 (19,5%) пациентов. Коронароангиография в анамнезе проводилась 15 пациентам: у 8 (53,3%) пациентов значимых стенозов коронарных сосудов не было выявлено, у 7 (46,7%) – выявлен значимый стеноз. Среди 3 пациентов с перенесенным ранее ИМ и проведенной коронароангиографией, у 2 (66,6%) пациентов был выявлен значимый стеноз, у 1 (33,3%) - значимых стенозов не было выявлено.

СД 2 типа имел место в анамнезе у 23 (30,3%) больных с системным амилоидозом. Хроническая болезнь почек (ХБП) выявлена у 44 (62%) пациентов.

ХСН была у 60 (77,9%) пациентов, ХСН III-IV ФК по NYHA была выявлена у 49 (65,3 %) пациентов (Таблица 7).

При ЭХОКГ переднезадний размер ЛП составил 44 (40; 48,9) мм, его объем — 82,6 (68,5; 107,5) мл, объем правого предсердия — 62,2 (37,9; 86) мл, ФВ ЛЖ (по Симпсону) — 53,8 (41; 58,5)%. ФВ ЛЖ <40% выявлена у 19 (32,2%), с промежуточной у 14 (23,7%), ХСНсФВ у 26 (44,1%) пациентов. Тмжп составила 16,2 (14; 20) мм, Тзс – 15 (12,3; 17) мм. Утолщение стенки ЛЖ отмечалось у 57 (95%) пациентов (n=60), из них у 43 (71,7%) — выраженное утолщение стенки ЛЖ (Тмжп и/или Тзс ЛЖ $\geq 1,5$ см). У 48 (84,2%) больных утолщение стенки ЛЖ было симметричным. Толщина стенки ЛЖ у живых и умерших пациентов с амилоидозом достоверно не различались ($p>0,05$) (Таблица 7).

У 63 (100%) пациентов при ЭХОКГ выявлены изменения клапанного аппарата. У 59 (93,7%) пациентов выявлены легкая или умеренная митральная регургитация, у 31 (49,2%) — аортальная, у 31 (49,2%) — легочная, у 59 (93,7%) — трикуспидальная регургитация. Аортальный стеноз первой степени был выявлен у 1 (1,6%) пациента.

В ЭХОКГ заключении описаны “включения кальция” в створках МК - у 43 (72,9%), в створках АК - у 38 (64,4%) пациентов. У 34 (55,7%) пациентов имелись признаки “зернистости” миокарда.

Гипокинез миокарда ЛЖ выявлен у 27 (42,9%) пациентов: у 14 (22,2%) — диффузный, у 4 (6,4%) — локальный, у 9 (14,3%) — локальный на фоне диффузного. Акинез выявлен у 6 (9,5%) пациентов. Неинвазивно признаки легочной гипертензии выявлены у 37 (63,8% пациентов, которым была проведена оценка СДЛА) пациентов.

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 46 из 51 (90,2%) пациента, которым была проведена оценка диастолической функции: у 11 (21,6%) — нарушение релаксации, у 14 (27,4%) — псевдонормализация, у 21 (41,2%) — рестрикция. У 5 (9,8%) пациентов отмечена нормальная диастолическая функция.

Выпот в полости перикарда был выявлен у 36 (46,8%), из них у 1 (1,3%) пациента был гемоперикард с тампонадой сердца как осложнение расслаивающей

аневризмы восходящей аорты.

При анализе доступных ЭКГ, зарегистрированных непосредственно перед смертью у умерших и при последней госпитализации у живых ($n=54$), у 28 (51,9%) пациентов был выявлен низкий вольтаж комплексов QRS. ФП выявлена у 30 (38%) пациентов с системным амилоидозом: у 14 (17,7%) — постоянная, у 2 (2,6%) — персистирующая, у 14 (17,7%) — пароксизмальная форма. ЖТ была зарегистрирована у 13 (16,3%), фибрилляция желудочков — у 1 (1,2%) пациента непосредственно перед смертью.

Нарушения проводимости выявлены у 46 (57,5%) пациентов: АВ-блокада — у 13 (16%), БПНПГ — у 8 (9,9%), БЛНПГ — у 30 (37%), нарушение внутрижелудочковой проводимости — у 15 (18,5%) пациентов. 9 (11,1%) пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор. Причиной имплантации электрокардиостимулятора являлись синдром слабости синусового узла у 4 (4,9%), АВ-блокада III степени у 3 (3,7%), брадисистолическая постоянная форма ФП — у 2 (2,5%) пациентов. Одному (1,2%) пациенту был имплантирован ИКД по поводу желудочковой тахикардии. Живые и умершие пациенты с амилоидозом достоверно не различались по наличию ФП ($p>0,05$) (Таблица 7).

Медиана СКФ у пациентов с системным амилоидозом составила 48 (25; 76) мл/мин/1,73 м². Протеинурия была выявлена у 44 (73,3%, $n=60$) пациентов, ее уровень составил 0,3 (0; 1,25) г/л. Нефротический синдром был диагностирован у 9 (15%) больных.

Во время госпитализации, предшествовавшей летальному исходу, у умерших пациентов с амилоидозом достоверно чаще выявлялась артериальная гипотензия, ХСН III-IV ФК, гидроторакс и асцит, были достоверно выше уровень протеинурии, креатинина, мочевины сыворотки крови, ниже значения ФВ ЛЖ, общего белка в крови и СКФ ($p<0,05$).

Таблица 7. Характеристика ретроспективной группы пациентов с системным амилоидозом

Параметр	Все (n=81, 100%)	Умершие (n=40, 49,4%)	Живые (n=41, 50,6%)	p
Пол (М/Ж), %	40,7/59,3	40/60	41,5/58,5	0,893
Возраст, годы	70 (61; 79)	70 (65,5; 82)	68,5 (56,5; 76,8)	0,074
Типирование амилоидоза, n (%)	45 (55,6)	14 (35)	31 (75,6)	<0,001
Патогенетическая терапия, n (%)	18 (22,2)	4 (10)	14 (34,1)	0,009
Жалобы				
Одышка, n (%)	49 (60,5)	25 (62,5)	24 (58,5)	0,71
Слабость, n (%)	59 (69,1)	25 (62,5)	34 (82,9)	0,04
Отеки, n (%)	39 (48,1)	20 (50)	19 (46,3)	0,74
Перебои, сердцебиение, n (%)	15 (18,5)	4 (10)	11 (26,8)	0,051
Боль за грудиной, n (%)	17 (21)	10 (25)	7 (17,1)	0,38
Снижение веса, n (%)	6 (7,4)	2 (5)	4 (9,8)	0,41
Обмороки, предобморочное состояние, n (%)	16 (19,8)	11 (27,5)	5 (12,2)	0,084
Артериальная гипотензия, n (%)	21 (25,9)	15 (37,5)	6 (14,6)	0,019
Сопутствующие заболевания и осложнения				
АГ в анамнезе, n/валидное количество (%)	57/79 (72,2)	30/38 (78,9)	27 (65,9)	0,195
ИМ/ПИКС в анамнезе, n/валидное количество (%)	15/77 (19,5)	10/36 (27,8)	5 (12,2)	0,085
ХСН, n/валидное количество (%)	60/77 (77,9)	30/36 (83,3)	30 (73,2)	0,28
ХСН III, IV ФК, n/валидное количество (%)	49/75 (65,3)	29/35 (82,9)	20/40 (50)	0,003
СД 2 типа, n/валидное количество (%)	23/76 (30,3)	13/36 (36,1)	10/40 (25)	0,29
Лабораторные данные				
Уровень протеинурии, г/л	0,3 (0; 1,25)	1 (0,05; 3)	0,1 (0; 1)	0,014
Уровень общего белка в крови, г/л	62 (55; 69,7)	60 (51; 66)	66 (58; 70)	0,014
Креатинин, мкмоль/л	107 (81; 149)	128,8 (94,3; 229)	95 (70,2; 127,4)	0,003
Мочевина, ммоль/л	9,2 (6,3; 15,8)	13,5 (8,9; 23,6)	6,6 (5,4; 9,9)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	48 (25; 76)	28,2 (14,5; 58,5)	62 (44,9; 83,8)	<0,001
СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² , n/валидное количество (%)	44/71 (62)	25/33 (75,8)	19/38 (50)	0,026
Инструментальные данные				
Тмжп, мм	16,2 (14; 20)	15,5 (14; 18,8)	16,6 (14; 20)	0,571
Тзс, мм	15 (12,3; 17)	15,3 (14; 18)	13,8 (12; 17)	0,079
ФВ ЛЖ, %	53,8 (41; 58,5)	48 (35; 55)	55 (47; 60,6)	0,001
Диаметр ЛП, мм	44 (40; 48,9)	44 (42; 49)	44 (38; 48,7)	0,535
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n/валидное количество (%)	46/51 (90,2)	17/19 (89,5)	29/32 (90,6)	0,89
Легочная гипертензия, n/валидное количество (%)	37/58 (63,8)	16/21 (76,2)	56,8 (21/37)	0,66
Гидроперикард, n/валидное количество (%)	36/77 (46,8)	20/36 (55,6)	16 (39)	0,147
Гидроторакс, n/валидное количество (%)	36/78 (46,2)	24/37 (64,9)	12 (29,3)	0,002
Асцит, n/валидное количество (%)	18/78 (23,1)	15/37 (40,5)	3 (7,3)	0,001
ЭКГ-признаки				
ФП, n/валидное количество (%)	30/79 (38)	17/38 (44,7)	13 (31,7)	0,233
Нарушений проводимости, n/валидное количество (%)	46/80 (57,5)	15/39 (38,5)	31 (75,6)	0,001
Низкий вольтаж QRS, n/валидное количество (%)	28/54 (51,9)	10/19 (52,6)	18/35 (51,4)	0,933

Анализ результатов аутопсии пациентов с системным амилоидозом

При анализе результатов аутопсии (n=22) пациентов с системным амилоидозом депозиты амилоида в ткани сердца были обнаружены у 22 (100%) умерших, масса сердца составила 440,5 (370; 550) г, выраженное утолщение стенки ЛЖ присутствовало у 19 (86,4%) пациентов [15]. Эхокардиографически измеренная толщина стенки ЛЖ на 28,6 (20; 33,3)% отличалась от результатов аутопсии: 20 (18; 22) мм по результатам аутопсии и 15 (14; 15) мм по данным ЭХОКГ ($p<0,05$). При исследовании интрамуральных ветвей коронарных артерий (КА) депозиты амилоида в их стенках были выявлены у 22 (100%) пациентов, оценка стеноза их просвета не проводилась. Признаки атеросклероза крупных ветвей КА были выявлены у 22 (100%) случаев, из них без стеноза КА у 3 (13,6%), стеноз до 5% - у 14 (63,6%), стеноз КА 50-75% - у 2 (9,1%), стеноз КА $\geq 75\%$ - у 3 (13,6%). Рубцовые изменения в миокарде были выявлены в 5 (55,6% от 9 умерших с документацией на перенесенный ИМ) случаях, у всех было нарушение локальной сократимости, по данным ЭХОКГ [15].

Депозиты амилоида в ткани почек выявлены в 16 случаях (72,7%), при этом выраженное поражение почек было у 11 (68,75%) пациентов, у 6 (27,3%) - депозиты амилоида выявлены не были [15].

Среди 9 умерших пациентов с легочной гипертензией у 3 (42,9%) были депозиты амилоида в бронхолегочной системе, у 2 (28,6%) - в стенках артериальных сосудов легких.

Анализ медицинской документации у пациентов с болезнью Фабри

При анализе медицинской документации пациентов с болезнью Фабри (n=35, 34,3% женщин, таблица 8) поражение сердца было выявлено у 25 (71,4%) пациентов. АГ была в анамнезе у 9 (25,7%) пациентов с болезнью Фабри: у 4 (11,4%) пациентов — 1 степень заболевания, у 2 (5,7%) — 2 степень, у 3 (8,6%) — 3 степень. Острое нарушение мозгового кровообращения было указано в анамнезе у 8 (22,9%) пациентов, при этом у 2 (5,7%) пациентов был повторный инсульт, у 2 (5,7%) – инсульт был после старта ФЗТ (реплагала). Медиана возраста постановки диагноза острого нарушения мозгового кровообращения составила 32,5 (25,3;

51,5) года, min – 19 лет, max – 68 лет.

У 1 (2,9%) пациента в анамнезе был диагноз острого коронарного синдрома с псевдоинфарктным паттерном ЭКГ, при котором значимых стенозов коронарных артерий не обнаружено по данным коронароангиографии.

СД 2 типа не было ни у одного пациента с болезнью сердца. Поражение почек было выявлено у 28 (80%) пациентов, гемодиализ проводился 5 (14,3%) пациентам, аллотрансплантация почки – 2 (5,7%) пациентам.

Медиана времени от дебюта симптомов заболевания до постановки диагноза составила 7,5 (3,2; 18,5) лет, max – 53 года. Патогенетическую ферментзаместительную терапию получали 32 (91,4%) пациента: 20 (62,5%) пациентов - агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг веса 1 раз в 2 недели, 12 (37,5%) пациентов - агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг веса 1 раз в 2 недели. Медиана времени с момента постановки диагноза до начала патогенетической терапии составила 3 (2; 4) мес. За период наблюдения, продолжительность которого составила 34 (12; 81) мес, max - 12 лет, 1 (2,9%) пациент умер вследствие полиорганной недостаточности.

Таблица 8. Сравнительная характеристика пациентов с амилоидозом, болезнью Фабри, ГКМП

Показатели	Системный амилоидоз (n=81)	Болезнь Фабри (n=35) ^{\$}	ГКМП (n=87)	p
Пол (М/Ж), %	40,7/59,3*	65,7/34,3	56,3/43,7	<0,05
Возраст, лет	70 (61; 79) *** ###	43 (32; 56) [#]	56 (45; 63)	<0,001
АГ, н/валидное количество (%)	57/79 (72,2) ** [#]	9 (25,7) ^{##}	47 (54)	<0,01
СД 2 типа, н/валидное количество (%)	23/76 (30,3) ***	0 (0) ^{##}	14 (16,1)	<0,001
ХСН, н/валидное количество (%)	60/77 (77,9) ***	9/25 (36) ^{###}	67 (77)	<0,001
ХСН III-IV ФК, н/валидное количество (%)	49/75 (65,3) ***###	1/25 (4) ^{###}	27 (31)	<0,001
ИМ/ПИКС в анамнезе, н/валидное количество (%)	19,5 (15/77) ***	0 (0) ^{###}	16,3 (14/86)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м2	48 (25; 76) ***###	67 (50,2; 84,5)	65 (56,5; 81)	<0,001
СКФ<60 мл/мин/1,73 м2, н/валидное количество (%)	42/71 (59,2) ^{###}	11/31 (35,5) [#]	12/77 (15,6)	<0,001
Артериальная гипотензия, н/валидное количество (%)	21 (25,9) ***###	1 (2,9)	1 (1,1)	<0,001
Протеинурия, г/л	0,3 (0; 1,25) ^{###}	0,17 (0; 0,96) [#]	0,0 (0; 0,03)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	53,8 (41; 58,5) ^{##}	60 (52,8; 66,8)	63 (55; 70)	<0,01
Обструкция ВОЛЖ, н/валидное количество (%)	0 (0) ^{###*}	2/25 (8) ^{###}	50/85 (58,8)	<0,001
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, н/валидное количество (%)	48/57 (84,2) ^{###**}	14/25 (56) [#]	24/84 (28,6)	<0,001
Переднее систолическое движение МК, н/валидное количество (%)	0 (0) ^{###*}	3/25 (12) ^{###}	38/75 (50,7)	<0,001
Зернистость миокарда, н/валидное количество (%)	34/61 (55,7) ^{###***}	3/25 (12) ^{##}	0 (0)	<0,001
Кальциноз, утолщение створок, н/валидное количество (%)	50/59 (84,7) ^{###***}	12/25 (48) ^{##}	14/72 (19,4)	<0,001
ФП, н/валидное количество (%)	30/79 (38)	7/25 (28)	38 (43,7)	>0,05
Нарушение проводимости, н/валидное количество (%)	46/80 (57,5)	13/25 (52)	36 (41,4)	>0,05
Низкий вольтаж на ЭКГ, н/валидное количество (%)	28/54 (51,9) *** ###	0 (0)	1/84 (1,2)	<0,001
Укороченный интервал PQ, н/валидное количество (%)	0 (0) **	6/25 (24) ^{##}	1 (1,1)	<0,01
WPW синдром, н/валидное количество (%)	0 (0) **	4/25 (16) ^{##}	1 (1,1)	<0,01
Синусовая брадикардия, н/валидное количество (%)	2 (2,5)***	10/25 (40) ^{###}	2 (2,3)	<0,001
Гидроперкард, н/валидное количество (%)	36/77 (46,8)	3/25 (12)	10/84 (11,9)	<0,001
Гидроторакс, н/валидное количество (%)	36/78 (46,2) *** ###	0 (0)	5/85 (5,9)	<0,001
Признаки ЛГ, н/валидное количество (%)	37/58 (63,8) ^{###}	7/25 (28)	25/67 (37,3)	<0,01

Примечание: [#] p < 0,05 по сравнению с группой ГКМП; * p < 0,05 по сравнению с группой болезни Фабри; **, ## p < 0,01; ***, ### p < 0,001

При анализе жалоб пациентов одышка была указана у 9 (25,7%) пациентов, слабость и/или утомляемость — у 27 (77,1%), отеки — у 7 (20%), сердцебиение, перебои в работе сердца — у 11 (31,4%), нейропатические боли — у 18 (51,4%), обмороки/предобморочное состояние — у 3 (8,6%), хроническая диарея — у 4 (11,4%), повышение температуры тела — у 10 (28,6%), снижение потоотделения с плохой переносимостью жары — у 10 (28,6%) пациентов. При дообследовании ангиокератома выявлена у 14 (40%) пациентов.

Среди 25 пациентов с поражением сердца при болезни Фабри ХСН была указана в диагнозе у 9 (36%) пациентов: ХСН I ФК по NYHA — у 1 (4%), ХСН II ФК — у 7 (28%), ХСН III ФК — у 1 (4%) пациента. При ЭХОКГ у пациентов с болезнью Фабри и поражением сердца ФВ ЛЖ (по Симпсону) составила 60 (52,8; 66,8)%. ФВ ЛЖ >50% была выявлена у 21 (84%) пациента, ФВ ЛЖ от 40% до 50% — у 4 (16%) пациентов.

Тмжп по данным ЭХОКГ составила 16 (12,1; 19) мм, Тзс — 14 (12; 16) мм. В заключении ЭХОКГ утолщение стенки ЛЖ было указано у 20 (80%) пациентов, из них у 14 (56%) пациентов — выраженное утолщение стенки ЛЖ (Тмжп и/или Тзс ЛЖ $\geq 1,5$ см). У 14 (56%) больных утолщение стенки ЛЖ было симметричным, у 6 (24%) — асимметричным (у 4 (16%) — изолированное утолщение МЖП, у 1 (4%) — изолированное утолщение верхушки ЛЖ, у 1 (4%) — утолщение нижней и передней стенки ЛЖ. Утолщение папиллярных мышц ЛЖ имелось у 4 (16%) пациентов. Обструкция выносящего тракта ЛЖ была выявлена при выполнении пробы Вальсальвы у 2 (8%) пациентов, переднесистолическое движение передней створки МК — у 3 (12%) пациентов. У 1 (4%) пациента была выполнена резекция МЖП (миоэктомия) по поводу обструкции выносящего тракта ЛЖ. У 5 (20%) пациентов было выявлено утолщение стенки ПЖ.

У 17 (68%) пациентов при ЭХОКГ выявлены изменения клапанного аппарата. У 17 (68%) пациентов выявлена митральная регургитация, у 5 (20%) — аортальная, у 7 (28%) — легочная, у 16 (64%) — трикуспидальная регургитация. Митральный стеноз был выявлен у 1 (4%) пациента. Проплапс МК был выявлен у 1 (4%) пациента. В ЭХОКГ заключении описаны кальциноз и/или утолщение

створок МК - у 11 (44%), створок АК - у 12 (48%), створок трикуспидального клапана - у 2 (8%) пациентов. У 3 (12%) пациентов имелись признаки “зернистости” миокарда.

Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ выявлен у 4 (16%) пациентов. Неинвазивно признаки легочной гипертензии выявлены у 7 (28%) пациентов, у 5 (20%) пациентов СДЛА <50 мм рт.ст., у 2 (8%) – СДЛА 50-80 мм рт.ст. Выпот в полости перикарда был выявлен у 3 (12%) пациентов.

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 11 (44%) пациентов: у 10 (40%) — нарушение релаксации, у 1 (4%) — псевдонормализация; у 14 (56%) пациентов отмечена нормальная диастолическая функция.

При анализе доступных ЭКГ, у 10 (40%) пациентов были выявлены вольтажные признаки ГЛЖ, а низкий вольтаж комплексов QRS не был выявлен ни у одного пациента. Псевдоинфарктный патологический зубец Q был выявлен у 3 (12%) пациентов: у 2 (8%) – в отведениях нижней стенки ЛЖ, у 1 (4%) – в отведениях передне-перегородочной стенки ЛЖ, при этом ни у одного пациента не было подтвержденного ИМ в анамнезе. ФП выявлена у 7 (28%) пациентов: у 3 (12%) — постоянная, у 4 (16%) — пароксизмальная форма. Синусовая брадикардия была выявлена у 10 (40%) пациентов. Неустойчивая пароксизмальная наджелудочковая тахикардия была указана у 9 (36%) пациентов, неустойчивая пароксизмальная ЖТ – у 4 (16%) пациентов. Синдром слабости синусового узла был указан у 1 (4%) пациента.

Нарушения проводимости выявлены у 13 (52%) пациентов: АВ-блокада — у 5 (20%), БПНПГ — у 4 (16%), БЛНПГ — у 1 (4%), нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 1 (4%) пациентов, у 6 (24%) – укороченный интервал PQ, при этом у 2 (8%) – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. 4 (16%) пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор. Причиной имплантации электрокардиостимулятора являлись АВ-блокада III ст. у 3 (12%), брадисистолическая постоянная форма ФП у 1 (4%) пациентов. Депрессия сегмента ST при ХМ ЭКГ была указана у 7 (28%) пациентов.

Сравнительная характеристика пациентов с амилоидозом, болезнью Фабри и ГКМП представлена в таблице 8 (см выше).

По сравнению с пациентами с ГКМП и болезнью Фабри, пациенты с амилоидозом были старше, у них чаще встречались АГ, СД в анамнезе, ХСН III-IV ФК, артериальная гипотензия к моменту диагноза заболевания и был выше уровень протеинурии. ($p < 0,05$) (Таблица 8).

ФВ ЛЖ была достоверно ниже, а симметричное утолщение стенки ЛЖ, зернистость миокарда, кальциноз и утолщение створок клапана, низкий вольтаж комплексов QRS, гидроторакс, гидроперикард, легочная гипертензия встречались чаще у пациентов с амилоидозом, чем при ГКМП и болезни Фабри ($p < 0,05$). Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², протеинурия выявились чаще у пациентов с амилоидозом и болезнью Фабри, чем при ГКМП. Укороченный интервал PQ, синусовая брадикардия чаще выявились у пациентов с болезнью Фабри. Чувствительность и специфичность признаков амилоидоза сердца и ГКМП представлена в таблице 9

Зернистость миокарда, артериальная гипотензия, низкий вольтаж комплексов QRS, гидроторакс, гидроперикард, утолщение створок клапана и снижение СКФ обладают высокой специфичностью; тогда как наличие утолщения створок клапана обладают высокой чувствительностью для дифференциальной диагностики амилоидоза и ГКМП. Укороченный интервал PQ, синусовая брадикардия являются специфичными признаками поражения сердца при болезни Фабри.

Асимметричность утолщения стенки ЛЖ, обструкция ВОЛЖ и наличие переднего систолического движения передней створки МК не характерны для амилоидоза. При наличии этих признаков необходим скрининг на болезнь Фабри. Присутствие кальциноза или утолщения створок клапанного аппарата сердца (особенно створок МК и АК) отличают амилоидоз сердца от ГКМП (чувствительность 84,7%, специфичность 83,9%), поэтому может использоваться для скрининга на амилоидоз у пациентов с утолщением стенки ЛЖ.

Таблица 9. Чувствительность и специфичность различных показателей для дифференциальной диагностики
амилоидоза и ГКМП

Показатели	AUC	95% ДИ	P	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Зернистость миокарда, n (%)	0,817	0,721-0,913	<0,001	Наличие	55,7	100
Низкий вольтаж на ЭКГ, n (%)	0,771	0,668-0,874	<0,001	Наличие	51,9	98,9
Артериальная гипотензия, n (%)	0,610	0,492-0,728	0,06	Наличие	25,9	98,9
Гидроперкард, n (%)	0,736	0,629-0,843	<0,001	Наличие	46,8	88,5
СКФ<60 мл/мин/1,73 м2, n (%)	0,718	0,633-0,802	<0,001	Наличие	59,2	84,4
Кальциноз, утолщение створок, n (%)	0,869	0,791-0,947	<0,001	Наличие	84,7	83,9
Возраст, годы	0,802	0,666-0,874	<0,001	>61 год	75,6	79,2
Протеинурия, г/л	0,721	0,616-0,827	<0,001	>0,035	63,4	75,6
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, n (%)	0,711	0,605-0,817	<0,001	Наличие	84,2	71,4
ХСН III-IV ФК, n (%)	0,630	0,515-0,744	0,032	Наличие	65,3	69
Признаки легочной гипертензии, n (%)	0,623	0,508-0,738	0,059	Наличие	63,8	62,7
Обструкция ВОЛЖ, n (%)	0,765	0,682-0,848	<0,001	Отсутствие	100	58,8
Систолического движения ПСМК, n (%)	0,735	0,648-0,822	<0,001	Отсутствие	100	44,7

Исходные значения см. в таблице 3.1, приложении 3 диссертации

Возраст установления диагноза для пациентов с амилоидозом сердца достоверно выше, чем для пациентов с ГКМП и болезнью Фабри, при пороговом значении выше 61 года обладает чувствительностью и специфичностью по ROC-кривой вероятности диагностики амилоидоза 75,6% и 79,2%, соответственно. СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и протеинурия >0,035 г/л мочи обладают чувствительностью 59,2% и 63,4% и специфичностью 84,4% и 75,6% соответственно при дифференцировании амилоидоза сердца от ГКМП.

Резник Е.В., Нгуен Т.Л. разработана прогностическая модель для дифференцирования амилоидоза от ГКМП, исходя из значений следующих факторов на старте исследования

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = 2,934 - 1,45 \cdot A - 2,614 \cdot B - 3,483 \cdot C - 1,32 \cdot D$$

Где

- р – вероятность исключения амилоидоза.
- А: возраст >61 лет (0 – нет; 1 – есть)
- В: утолщение створок клапанного аппарата (0 – нет; 1 – есть)
- С: артериальная гипотония (0 – нет; 1 – есть)
- D: выпот в полости перикарда (0 – нет; 1 – есть)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (р логистической функции), что доказано с помощью метода построения ROC-кривых. Полученная модель представлена на Рисунке 9.

Логистическая функция при пороговом значении <0,5 предсказывает амилоидоз с точностью 80% и исключает ГКМП с точностью 87,5%. В целом, логистическая функция имеет высокую точность 84,1% в различении амилоидоза от ГКМП.

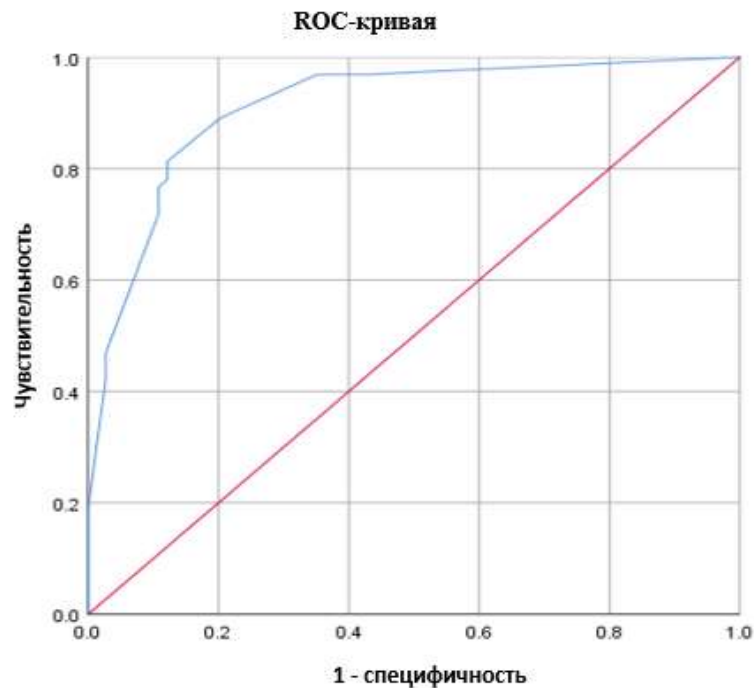


Рисунок 9. ROC-кривая вероятности диагностики амилоидоза на основании разработанной регрессионной модели (AUC 0,911 с 95% ДИ: 0,862–0,960)

На основании результатов логистической регрессии и значения в таблице 9, Мы пытались разработать шкалу диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ (Таблица 10, Рисунок 10). Шкала состоит из 8 признаков:

- 1- Возраст выше 61 лет: 1 балл
- 2- Наличие гидроперикарда: 1 балл
- 3- Наличие артериальной гипотонии при поступлении: 2 балла
- 4- Утолщение створок клапанов при проведении ЭХОКГ: 2 балла
- 5- Наличие низкого вольтажа комплексов QRS в отведениях от конечностей на ЭКГ: 3 балла
- 6- Зернистость миокарда ЛЖ при проведении ЭХОКГ: 4 балла
- 7- Асимметричное утолщение стенки ЛЖ: -1 балл
- 8- Обструкция выносящего тракта ЛЖ и/или переднесистолическое движение передней створки МК: -3 балла

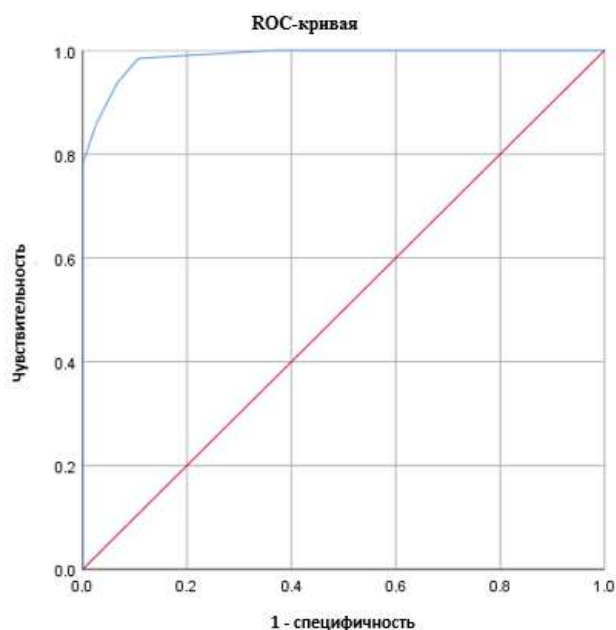


Рисунок 10. ROC-кривая вероятности диагностики амилоидоза на основании разработанной шкалы (AUC 0,988 с 95% ДИ: 0,975–1,000)

Таблица 10. Чувствительность и специфичность разработанной шкалы в диагностике амилоидоза на основании ее суммы баллов

Пороговое значение по сумме баллов шкалы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
≤ 0	100	<37,3
1	98,4	89,3
2	93,8	93,3
3	85,9	97,3
≥ 4	<78,1	100

Исходные значения см. в таблице 3.2, приложении 3 диссертации

В соответствии со специально разработанной шкалой, превышение 2 баллов с высокой чувствительностью и специфичностью указывает на наличие амилоидоза сердца.

Анализ медицинской документации у пациентов с саркоидозом и мукополисахаридозов

Проанализирована медицинская документация 29 пациентов с морфологически подтвержденным саркоидозом за период с 2021 по 2023 год.

Поражение сердца было выявлено на ЭХОКГ и МРТ у 2 (6,9%) больных: локальный гипокинез/акинез стенки ЛЖ – у 2 (6,9%)Ж; сниженная ФВ ЛЖ до 41% - у 1 (3,4%) пациента. ЖТ зафиксировано при ХМ ЭКГ – у 1 (3,4%) пациента.

Проанализирована медицинская документация 7 пациентов с верифицированным мукополисахаридозом за период с 2021 по 2023 год: 1 гомозиготный мукополисахаридоз I тип, 1 гомозиготный мукополисахаридоз IV тип, 1 гомозиготный мукополисахаридоз VI тип, 2 компаунд-гетерозиготные мукополисахаридоз IV тип и 2 X-сцепленные гемизиготные мукополисахаридоз II тип. Поражение сердца было выявлено у 7 (100%) пациентов: асимметричное утолщение стенки ЛЖ – у 4 (57,1%), утолщение створок МК – у 7 (100%), утолщение створок АК – у 6 (85,7%), пролапс МК – у 4 (57,1%), повышенная эхогенность миокарда ЛЖ – у 2 (28,6%). Нарушение проводимости зафиксировано у 7 (100%) пациентов, из них: АВ блокада – у 1 (14,3%), БЛНПГ – у 2 (28,6%), БПНПГ – у 1 (14,3%), нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 3 (42,9%) пациентов.

Среди 26 носителей мутантных генов мукополисахаридоза, включенных в исследование, поражение сердца было выявлено в 25 (96,2%) случаях по клинко-лабораторно-инструментальным данным (Таблицы 13, 14, см ниже). Из них носительства мукополисахаридоза I типа – 2 случая, мукополисахаридоза II типа – 8, мукополисахаридоза IV типа - 14, мукополисахаридоза VI типа – 1 случай.

3.2. Результат скрининга на ИЗС у пациентов с наличием маркеров ИЗС

С целью подтверждения/исключения наличия ИЗС проведено 520 тестов: 401 генетических и 119 ферментативных. У 53 пациентов проведен генетический тест по методу секвенирования нового поколения (NGS панель на кардиопатии с одновременным исследованием на саркомерную кардиомиопатию, ATTR-амилоидоз, болезнь Фабри, болезнь Данона, болезнь Леопарда, синдром Нунан, болезнь Гоше, PRKAG2-гликогеноз сердца), в результате выявлено 17 случаев мутаций в генах саркомерной кардиомиопатии и 1 случай мутации в гене транстиретины. Выявлен наследственный ATTR-амилоидоз с частотой 8,8% среди

68 пациентов с ГЛЖ ≥ 12 мм и наличием ≥ 1 ключа диагностики, носитель мутантного гена МПС II типа с частотой 16,7% (при семейном скрининге) (Таблица 11).

Таблица 11. Генетический и ферментативный скрининг на ИЗС по их маркерам

Нозологии	Количество тестов	Количество положительных результатов	Частота диагностики (%)
Саркомерная КМП	53	17	32,1
ATTR-амилоидоз	68	6	8,8
Мукополисахаридоз II тип	6	1	16,7
Болезнь Фабри	176	0	0
Болезнь Данона	53	0	0
Болезнь Леопарда, снд Нунана	53	0	0
PRKAG2-гликогеноз сердца	53	0	0
Болезнь Гоше	58	0	0
Итого тестов	520	24	
Итого пациентов	190	24	

4 пациентам проведено морфологическое исследование, 3 положительных результата: 1 АНЦА-ассоциированный васкулит (Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), 2 – AL- амилоидоз.

У пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом при обследовании было выявлено поражение сердца: по данным ЭХОКГ - дилатация всех камер сердца с умеренной митральной регургитацией, снижение ФВ ЛЖ до 35%, диффузный гипокинез стенки ЛЖ, небольшой гидроперикард. На ЭКГ выявлен низкий вольтаж комплексов QRS, на ХМ ЭКГ зарегистрированы 3 эпизода НуЖТ (из 3 комплексов QRS) и 25 куплетов ЖЭС, снижение ЦИ до 1,09. При анализе сыворотки крови выявлено повышение NT-proBNP до 3880 пг/мл, тропонина I до 13,5 нг/мл.

3.3. Результат проспективного исследования пациентов с подтвержденным ИЗС и пациентов с ГЛЖ без подтвержденного ИЗС

Сравнительная характеристика пациентов с мукополисахаридозами и носителей мутантного гена мукополисахаридоза (Таблица 12).

Проведено проспективное исследование 32 случаев (10 мужчин – 31,3%) с мутацией гена мукополисахаридоза: 25 – с гетерозиготным генотипом, 4 – с гомозиготным, 2 – с компаунд-гетерозиготным и 1 – с X-сцепленным гемизиготным генотипом. Среди лиц с мутацией гена мукополисахаридоза, включенных в исследование в период с 2022 по 2023 год, у 3 (9,4%) была мутация мукополисахаридоза I тип, у 10 (31,3%) – II тип, у 17 (53,1%) – IV тип, у 2 (6,2%) – VI тип. Медиана возраста составила 34 (28; 39,5) лет.

Процент мужчин (71,4% против 20%, $p=0,016$) был выше, а возраст 15 (14; 16) лет против 36 (32,8; 42 лет, $p<0,001$) был меньше у больных с мукополисахаридозом, чем у носителей мутантного гена мукополисахаридоза.

Таблица 12. Сравнительная характеристика клинических и антропометрических данных носителей мутантного гена и больных с мукополисахаридозом

Показатели	Все ($n = 32$)	Больные с мукополисахаридозом ($n = 7$)	Носители ($n = 25$)	P
Возраст, годы	34 (28; 39,5)	15 (14; 16)	36 (32,8; 42)	$<0,001$
Пол (М/Ж), %	31,3/68,7	71,4/28,6	20/80	0,016
SF-36 PCS, баллы	50,9 (39,5; 55,1)	25,3 (20,9; 42,5)	52,7 (46,3; 56,1)	0,003
SF-36 MCS, баллы	44,6 (34,8; 51,6)	44,6 (42,2; 52,1)	44,6 (34,4; 51,6)	0,684
XCH, n (%)	12 (37,5%)	3 (42,9%)	9 (36%)	0,762
АГ, n (%)	4 (12,5%)	0 (0%)	4 (16%)	0,365
Рост, см	164 (158; 170,5)	140 (117; 144)	165 (161,5; 171,3)	0,001
Вес, кг	66 (53,5; 82,6)	42 (28; 53)	71 (61,5; 87)	$<0,001$
ИМТ, кг/м ²	25,2 (21,4; 28,4)	20,5 (20,3; 25,5)	25,6 (22,9; 29,4)	0,016
САД, мм рт.ст.	110 (101; 120)	105 (101; 120)	110 (102,5; 120)	0,661
ДАД, мм рт.ст.	70 (61,5-80)	65 (60; 70)	70 (62,5; 80)	0,127

Сокращения: SF-36- PCS – краткая форма 36 Обследования состояния здоровья: итоговая оценка по физическому компоненту, SF-36- MCS – краткая форма 36 Обследования состояния здоровья: итоговая оценка психического компонента, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс масса тела

ИМ, ОНМК, СД 2 типа не было в анамнезе ни у одного пациента. АГ - у 4 (12,5%, у 2 – 1 степень, у 2 – 2 степень), ХСН - у 12 (37,5%, у 9 – стадия I, у 3 – IIА; у 9 – I ФК, у 3 – II ФК), хронический пиелонефрит у 3 (9,4%) (Таблица 12). У пациентов с мукополисахаридозом системные проявления были выражены более ярко в виде отклонений антропометрических параметров по сравнению с носителями мутантного гена мукополисахаридоза: рост 140 (117; 144) см против 165 (161,5; 171,3) см ($p=0,001$); вес 42 (28; 53) кг против 71 (61,5; 87) кг ($p<0,001$), индекс массы тела 20,5 (20,3; 25,5) кг/м² против 25,6 (22,9; 29,4) кг/м² ($p=0,016$); итоговая оценка по физическому компоненту краткой формы 36 (SF-36 PCS): 25,3 (20,9; 42,5) баллов против 52,7 (46,3; 51,6) баллов ($p=0,003$), соответственно (Таблица 12).

По данным ЭХОКГ ФВ ЛЖ (по Симпсону) составила 59,5 (54; 62)%. Снижение ФВ ЛЖ <40% выявлено у 1 (3,1%) пациента, до 40-50% - у 2 (6,2%) пациентов. Утолщение стенки ЛЖ выявлено в 29 (90,6%) случаях. Толщина стенки ЛЖ $\geq 1,5$ см выявлена у 18 пациентов (54,5%). Симметричное утолщение стенки ЛЖ - у 7 (24,1%), апикальное - у 13 (44,8%, изолированное апикальное – у 7 (24,1%)), утолщение папиллярной мышцы у 12 (41,4%, изолированное – у 4 (13,8%)), утолщение МЖП у 6 (20,7%) пациентов, боковой стенки – у 1 (3,4%) в сочетании с апикальным утолщением стенки ЛЖ, изолированное утолщением задней стенки ЛЖ у 1 (3,4%). У всех пациентов утолщение стенки ЛЖ было без обструкции ВОЛЖ (Таблица 13). Утолщение створок МК было выявлено у 28 (87,5%) пациентов, из них: легкое – у 4 (12,5%), умеренное – у 16 (50%), выраженное – у 8 (25%). Проплапс передней створки МК был выявлен у 13 (40,6%) пациентов.

Таблица 13. Сравнительная характеристика ЭХОКГ параметров у носителей мутантного гена и больных с мукополисахаридозом

Показатели	Все (n = 32)	Больные с мукополисахаридозом (n = 7)	Носители (n = 25)	<i>p</i>
Тмжп, мм	11 (9; 12,3)	11 (8; 13,4)	10,8 (9; 12,2)	0,983
Тлж, мм	14 (12,2; 16,8)	13 (9,5; 13,4)	15 (12,9; 17,3)	0,06
КДР ЛЖ, мм	43 (38,9; 46,2)	38,7 (34,7; 50)	43,2 (40,9; 46,1)	0,352
Тзс, мм	10,1 (9; 12)	9 (8; 12,1)	10,5 (9,3; 12)	0,288
иКСОлп, мл/м2	35,2 (24,5; 40,4)	39,4 (23,4; 47,7)	30,8 (24,6; 39,2)	0,45
Длп, мм	35,8 (30,9; 39,3)	31,1 (27,2; 43)	36,4 (31; 38,9)	0,249
ИММЛЖ, г/м2	90,3 (77,2; 114,5)	110,0 (85,3; 153,9)	88,5 (75,5; 103,4)	0,099
Утолщение стенки ЛЖ ≥ 15 мм, n (%)	18 (56,3)	1 (14,3)	17 (68)	0,022
Повышенная эхогенность миокарда ЛЖ, n (%)	11 (34,4%)	2 (28,6%)	9 (36%)	0,568
Пролапс МК, n (%)	13 (40,6%)	4 (57,1%)	9 (36%)	0,393
Утолщение МК, n (%)				0,28
1 степени	4 (12,5%)	0 (0%)	4 (16%)	
2 степени	16 (50%)	4 (57,1%)	12 (48%)	
3 степени	8 (25%)	3 (42,9%)	5 (20%)	
Утолщение АК, n (%)				0,008
1 степени	5 (15,6%)	2 (28,6%)	3 (12%)	
2 степени	2 (6,3%)	1 (14,3%)	1 (4%)	
3 степени	4 (12,5%)	3 (42,9%)	1 (4%)	
Митральная регургитация, n (%)				0,772
1 степени	14 (43,8%)	2 (28,6%)	12 (48%)	
2 степени	14 (43,8%)	4 (57,1%)	10 (40%)	
3 степени	4 (12,5%)	1 (14,3%)	3 (12%)	
Аортальная регургитация, n (%)				0,005
1 степень	6 (18,8%)	3 (43,9%)	3 (12%)	
2 степени	4 (12,5%)	1 (14,3%)	3 (12%)	
3 степени	2 (6,3%)	2 (28,6%)	0 (0%)	
ФВ ЛЖ, %	60 (55,3; 62,7)	61 (58,6; 66,7)	59,5 (54; 62)	0,143
ФВ ЛЖ, n (%)				
>50%	29 (90,6%)	7 (100%)	22 (88%)	0,646
40-50%	2 (6,3%)	0 (0%)	2 (8%)	
<40%	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (4%)	
Тпж, мм	3,7 (3,4; 4,3)	3,4 (3; 4)	3,8 (3,6; 4,5)	0,054
иКСОпп, мл/м2	23,1 (18,8; 29,1)	26,7 (22,5; 36,7)	22,5 (18,8; 29,0)	0,268
ТАРСЕ, мм	23 (19,2; 24,8)	24,0 (18; 24,5)	22,9 (19,6; 25)	0,983
Е, см/с	79 (69,5; 95,2)	94,3 (58; 104)	78,5 (69,8; 90,8)	0,424
е' септальный, см/с	13,1 (6,8; 14,6)	8,6 (6,4; 15,1)	13,1 (9,4; 14,6)	0,56
Е/е'	6 (5,5; 7,8)	7,1 (6; 10)	5,8 (5,4; 7,2)	0,109
Диастолическая дисфункция				0,489
I тип (нарушение расслабления)	9 (28,1%)	3 (42,9%)	6 (24%)	
II тип (псевдонормальный)	6 (18,8%)	2 (28,6%)	4 (16%)	
III тип (рестриктивный)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (4%)	
Толщина МПП, мм	6 (5-7,1)	5,6 (4-6,3)	6,2 (5-8,4)	0,156
Перикардальный выпот, n (%)	5 (15,6%)	0 (0%)	5 (20%)	0,277
Легочная гипертензия, n (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (4%)	0,788

Митральный стеноз выявлен у 1 (3,1%) пациента (гомозиготного мукополисахаридоза I типа). Митральная регургитация у 32 (100%) пациентов. Трикуспидальная регургитация у 32 (100%) пациентов.

Утолщение створок АК было выявлено у 11 (34,4%) пациентов, легкое (1,5-2,5 мм) – у 5 (15,6%), умеренное – у 2 (6,3%), выраженное – у 4 (12,5%). Аортальный стеноз I степени обнаружен у 2 (6,3%) пациентов, включая 1 компаунд-гетерозиготный мукополисахаридоз IVA тип, 1 гемизиготный мукополисахаридоз II тип. Аортальная регургитация у 12 (37,6%) пациентов. Легочная регургитация у 10 (31,3%) пациентов: I степени – у 4 (12,5%), II – у 6 (18,8%). Гидроперикард выявлен у 5 (15,6%) пациентов (Таблица 13). Степень утолщения створок АК ($p=0,008$) и аортальной регургитации ($p=0,005$) была достоверно выше у больных с мукополисахаридозом, чем у носителей мутантного гена мукополисахаридоза. Эти признаки в отношении МК достоверно не различались среди 2 группы ($p>0,05$).

1 (3,1%) пациент страдал пароксизмальной формой ФП, неустойчивая пароксизмальная НЖТ наблюдалась у 7 (21,9%) пациентов, неустойчивая форма трепетания предсердий – у 1 (3,1%), синусовая брадикардия – у 3 (9,4%), синусовая тахикардия – у 6 (18,8%). Нарушения проводимости – у 25 (78,1%) пациентов, из них: АВ блокада I-степени – у 2 (6,3%), укорочение интервала PQ на ЭКГ – у 2 (6,3%), БЛНПГ – у 6 (18,8%), БПНПГ – у 8 (25%), блокада внутрижелудочкового проведения – у 10 (31,3%). Неспецифические нарушения реполяризации – у 11 (34,4%), синдром ранней реполяризации – у 3 (9,4%) пациентов (Таблица 14). По результатам ХМ ЭКГ удлинение интервала QT – у 3 (9,4%) пациентов, депрессия сегмента ST – у 10 (31,3%), подъем сегмента ST – у 3 (9,4%). Утолщение стенки ЛЖ у носителей была более выражена: толщина ЛЖ >15 мм была выявлена у 17 (68%) носителей против у 1 (14,3%) пациента с мукополисахаридозом, ($p=0,022$).

Таблица 14. Сравнительная характеристика ЭКГ параметров у носителей мутантного гена и больных с мукополисахаридозом

Показатели	Все (n = 32)	Больные с мукополисахаридозом (n = 7)	Носители (n = 25)	P
ЭКГ в 12 отведениях				
ЧСС, ударов/мин	70 (60; 77,5)	80 (73; 88)	65,5 (60; 75)	0,003
Интервал PR, мс	154 (134; 165)	142 (120; 164)	155 (139,5; 167)	0,56
Продолжительность комплекса QRS, мс	90 (82,5; 100)	90 (80; 104)	90 (83,8; 100)	0,914
Нарушение проводимости, n (%)	25 (78,1%)	7 (100%)	18 (72%)	0,124
АВ блокада, n (%)	2 (6,3%)	0 (0%)	2 (8%)	0,616
БЛНПГ, n (%)	6 (18,8%)	2 (28,6%)	4 (16%)	0,376
БПНПГ, n (%)	8 (25%)	1 (12,5%)	7 (28%)	0,444
Внутрижелудочковая блокада, n (%)	10 (31,3%)	3 (42,9%)	7 (28%)	0,309
Интервал QT, мс	374 (352; 400)	340 (330; 360)	380 (360; 400)	0,002
Интервал QTc, мс	400 (383,6; 412,5)	393 (375; 406)	401 (383,8; 416,3)	0,33
Низкий вольтаж комплексов QRS, n (%)	3 (9,4%)	0 (0%)	3 (12%)	0,477
Сумма амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей, мм	42,5 (34,5; 50,3)	50 (28,5; 51)	42,3 (35,8; 48)	0,682
Грудно-конечностное вольтное отношение	2,1 (1,7; 2,4)	2,4 (2,1; 3,0)	2,0 (1,7; 2,3)	0,048
Индекс Соколова-Лайона, мВ	2,1 (1,7; 2,5)	2,5 (1,7; 2,8)	2,1 (1,5; 2,2)	0,33
Патологический зубец Q на ЭКГ, n (%)	25 (78,1%)	6 (85,7%)	19 (76%)	0,444
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ (по критериям Соколова-Лайона и Корнелла), n (%)	5 (15,6%)	2 (28,6%)	3 (12%)	0,282
Недостаточный прирост зубца r, n (%)	6 (18,8%)	0 (0%)	6 (24%)	0,208
Изменение ST-T, n (%)	2 (6,3%)	0 (0%)	2 (8%)	0,616
ХМ ЭКГ				
НЖЭС, количество /сутки /сутки	3 (1; 16)	2 (0,5; 249)	3 (0,8; 13,5)	0,976
ЖЭС, количество /сутки /сутки	2 (0; 50)	1 (0; 172)	2,5 (0; 50,3)	0,606
Куплеты ЖЭС, n (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (4%)	0,815
SDNNi, мс	67,4 (45,8; 75,4)	74,5 (67,5; 97,0)	66 (45,5; 74)	0,132
SDANNi, мс	115,6 (91,3; 153,4)	129,3 (90; 188,3)	115,6 (91,3; 153,3)	0,642
Циркадный индекс	1,23 (1,14; 1,31)	1,17 (1,01; 1,27)	1,24 (1,15; 1,31)	0,2
TINN, мс	601,6 (437,5; 710,9)	547,8 (349,1; 898,9)	601,6 (523,4; 710,9)	0,845
rMSSD, мс	35,0 (24,1; 51,6)	60,9 (38,0; 107)	34 (22,5; 49,4)	0,047
pNN50, %	15,9 (6,9; 29,2)	49,2 (27,7; 59,5)	14,3 (5,7; 24,9)	0,006

Отношение между суммами амплитуд комплексов QRS в грудных отведениях и отведениях от конечностей (2,4 (2,1; 3,0) против 2,0 (1,7; 2,3), $p=0,048$) были достоверно выше у больных с мукополисахаридозом чем у носителей мутантного гена мукополисахаридоза. У 3 носителей мутантного гена мукополисахаридоза был выявлен признак низковольтажных комплексов QRS в отведениях от конечностей, у пациентов с мукополисахаридозом он не был выявлен (Таблица 13, 14). По-видимому, инфильтрация ГАГ в миокарде у носителей было более выражено из-за более длительного времени накопления.

ЧСС (80 (73; 88) ударов/мин против 65,5 (60; 75) ударов/мин, $p=0,003$) была выше, а интервал QT был короче ($p=0,002$) у больных с мукополисахаридозом, чем у носителей мутантного гена мукополисахаридоза, при этом интервалы QTc достоверно не различались среди двух групп ($p>0,05$). Это значит, что изменение интервала QT закономерно зависит от ЧСС (Таблица 14).

Специфические влияния блуждающего нерва на BCP, включая rMSSD (60,9 (38,0; 107) мс против 34 (22,5; 49,4) мс, $p=0,047$), pNN50 (49,2 (27,7; 59,5)% против 14,3 (5,7; 24,9)%, $p=0,006$) были повышены у больных с мукополисахаридозом (Таблица 14).

Это первое исследование, в котором проводится оценка сердечно-сосудистой системы у гетерозиготных носителей мутантного гена мукополисахаридоза. Результаты свидетельствуют о возможных клинических проявлениях поражения сердца у носителей мутантного гена мукополисахаридоза.

Сравнительная характеристика пациентов с подтвержденным ИЗС и пациентов с ГЛЖ без подтвержденного ИЗС представлена в Таблице 15. В группе амилоидоза были достоверны выше возраст, снижение итоговой оценки по физическому компоненту шкалы SF36 и частота ХСН III-IV ФК, СД 2 типа. Пациенты в группе мукополисахаридозов были моложе, в ней реже встречались представители мужского пола, реже встречались АГ, СД, ХСН по сравнению с группой амилоидоза и группой ГЛЖ без ИЗС.

Таблица 15. Сравнительная характеристика клинических и антропометрических данных пациентов групп амилоидоза, мукополисахаридозов и ГЛЖ без ИЗС

Показатели	Амилоидоз (n = 33)	ГЛЖ без ИЗС (n = 30)	Мукополисахаридоз (n = 32)	P
Возраст, годы	67,5 (51,5; 75,3) ***	52 (41; 67)	34 (28; 39,5) ###	<0,001
Пол (М/Ж), %	57,6/42,4	66,7/33,3	31,3/68,7##	0,01
SF-36 PCS, баллы	26,7 (21,9; 34,2) ** ###	38,8 (35,4; 45)	50,9 (39,5; 55,1)	<0,001
SF-36 MCS, баллы	44,1 (38,6; 49,2)	47,3 (42,1; 52,5)	44,6 (34,8; 51,6)	0,251
ХСН III-IV ФК по NYHA, n (%)	17 (51,5%) *** ##	4 (13,3%)	0 (0%) [#]	<0,001
ХСН, n (%)	26 (78,8%) *** #	15 (50%)	12 (37,5%)	<0,001
Рост, см	168,5 (162,8; 175,3)	175,5 (165; 179,3)	164 (158; 170,5)##	0,001
Вес, кг	73 (65; 85,3)	80 (72,8; 92,3)	66 (53,5; 82,5) ###	0,002
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9 (22,6; 28,4)	27 (24,3; 30)	25,2 (21,4; 28,4)	0,119
NT-proBNP пг/мл	607,8 (55,1; 5324,5) *** #	291,2 (16,3; 677,9)	0,1 (0,1; 285,6)##	<0,001
Тропонин I (нг/мл)	0,01 (0,01; 0,204) **	0,01 (0,01-0,014)	0,01 (0,01-0,01)	0,001
Цистатин С (мкг/мл)	0,94 (0,80; 1,14)	1,10 (0,94; 1,14)	0,88 (0,73; 1,07) ##	0,007
СКФ, мл/мин/1,73м ²	62 (47,5; 85,3) ***	65 (58; 80)	94 (78; 115) ###	<0,001
СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	15 (45,5%) **	12 (40%)	4 (12,5%)##	<0,001
ИМ/ПИКС в анамнезе, n (%)	3 (9,1%)##	10 (33,3%)	0 (0%)###	<0,001
САД, мм рт.ст.	120 (93; 130,5) [#]	127,5 (120; 145)	110 (101; 120)##	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	70 (60-80)##	80 (70-86,3)	70 (61,5-80)##	0,001
Сопутствующие заболевания				
АГ, n (%)	22 (66,7%) **	23 (76,7%)	4 (12,5%)##	<0,001
СД 2 типа, n (%)	9 (27,3%) ***	5 (16,7%)	0 (0%) [#]	0,007
ОНМК, n (%)	2 (6,1%)	6 (20%)	0 (0%)##	0,014

Примечание: [#] p < 0,05 по сравнению с группой ГЛЖ без ИЗС; * p < 0,05 по сравнению с группой мукополисахаридоза; **, ## p < 0,01; ***, ### p < 0,001

В группах мукополисахаридозов и амилоидоза уровни систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) были ниже, чем в группе ГЛЖ.

Уровень NT-proBNP был достоверно выше в группе амилоидоза, чем в группе ГЛЖ без ИЗС ($p < 0,05$). Уровень NT-proBNP > 125 пг/мл был выявлен у 64,5% пациентов в группе амилоидоза, у 37,5% пациентов в группе мукополисахаридозов.

Группы амилоидоза и ГЛЖ были сопоставимы по показателям тропонина I и цистатина С в сыворотке крови, толщины стенки ЛЖ; а эти показатели (кроме тропонина I) были значительно ниже в группе мукополисахаридозов. Утолщение стенки ЛЖ чаще было симметричным в группах амилоидоза и ГЛЖ, асимметричным в группе мукополисахаридозов. В группе амилоидоза отмечались более низкий индекс ударного объема, конечно-диастолический объем, ФВ ЛЖ и ФУ ЛЖ (Таблица 16).

Зернистость/повышенная эхогенность миокарда ЛЖ чаще наблюдалась в группе амилоидоза (60,6%) и мукополисахаридозов (34,4%). Этот признак имеет высокую специфичность 96,7% и чувствительность 60,6%, что важно для дифференциальной диагностики амилоидоза, однако его оценка была субъективной и подвержена большой изменчивости между специалистами по эхокардиографии (Таблица 17)

Таблица 16. Сравнительная характеристика ЭХОКГ параметров пациентов групп амилоидоза, мукополисахаридозов и ГЛЖ без ИЗС

Показатели	Амилоидоз (n = 33)	ГЛЖ без ИЗС (n = 30)	Мукополисахаридоз (n = 32)	p
Тмжп, мм	16,9 (13,9; 19,9) ***	15,2 (12,8; 17,8)	11 (9; 12,3) ###	<0,001
Тлж, мм	16 (13; 20) *	17,4 (14; 20)	14 (12,2; 16,8)	0,048
КДР ЛЖ, мм	45,7 (41,2; 51,3)	47 (45; 52)	43 (38,9; 46,2) ##	0,003
Тзс, мм	13,6 (11,9; 17,3) ***	12 (10,8; 15,1)	10,1 (9; 12) ##	<0,001
КДО ЛЖ, мл	95,3 (75; 111,3) #	104 (95,2; 124,3)	97 (78,8; 109,3) #	0,04
иКСОлп, мл/м2	45,8 (36,5-58,5) **	32 (25,7-52,5)	35,2 (24,5-40,4)	0,002
Длп, мм	45,3 (40,6-48,2) ***	40,4 (34,9-44,7)	35,8 (30,9-39,3) #	<0,001
ИММЛЖ, г/м2	158,5 (134,5; 204,2) ***	137 (104,6-189,1)	90,3 (77,2-114,5) ###	<0,001
Зернистость миокарда ЛЖ/повышенная эхогенность миокарда ЛЖ, n (%)	20 (60,6%) ###	1 (3,3%)	11 (34,4%) ##	<0,001
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, n (%)	23 (69,7%) ***	17 (58,6%)	7 (24,1%) ##	0,001
Пролапс МК, n (%)	4 (12,1%) *	4 (13,3%)	13 (40,6%) #	0,01
Утолщение МК, n (%)	###		###	<0,001
1 степени	8 (24,2%)	6 (33,3%)	4 (12,5%)	
2 степени	16 (48,5%)	0 (0%)	16 (50%)	
3 степени	5 (15,2%)	1 (3,3%)	8 (25%)	
Утолщение АК, n (%)	* ###			0,007
1 степени	12 (36,4%)	7 (23,3%)	5 (15,6%)	
2 степени	8 (24,2%)	2 (6,7%)	2 (6,3%)	
3 степени	4 (12,1%)	0 (0%)	4 (12,5%)	
иУО, мл/м2	25,2 (18,6; 33,5) ** #	31,9 (26,6; 35)	33 (26,2; 40,1)	0,002
ФВ ЛЖ, %	54,3 (46; 60,2) *	55,5 (54; 61)	60 (55,3; 62,7)	0,026
ФУ ЛЖ, %	32,1 (25,7; 38) **	36,1 (30,8; 39,2)	37 (34; 41)	0,01
ФВ ЛЖ, n (%)	*			
>50%	21 (63,6%)	27 (90%)	29 (90,6%)	0,047
40-50%	7 (21,2%)	2 (6,7%)	2 (6,3%)	
<40%	6 (18,2%)	1 (3,3%)	1 (3,1%)	
Тпж, мм	5,95 (4,58; 8) *** ##	4 (3,6; 5,18)	3,7 (3,4; 4,3)	<0,001
иКСОпп, мл/м2	37,1 (26,9; 44,8) ** #	24,7 (21,2; 34,8)	23,1 (18,8; 29,1)	0,002
ТАРСЕ, мм	19 (15,4; 21,8) ** ##	22 (19; 24,3)	23 (19,2; 24,8)	<0,001
Е, см/с	74,5 (65,2; 90)	70,7 (61,6; 78,5)	79 (69,5; 95,2)	0,061
А, см/с	65 (47,7; 83,8)	68,6 (61; 88,9)	63,9 (53; 72,7)	0,336
е' боковой, см/с	6,2 (4,3; 9,2) *** ###	13,4 (9,2; 14,8)	14,5 (10,4; 18,2)	<0,001
е' септальный, см/с	5,6 (3,6; 8,1) *** ###	11,5 (8,9; 13,2)	13,1 (6,8; 14,6)	<0,001
s боковой, см/с	5,8 (4,1; 8,6) *** ###	9,2 (8; 10,1)	9,6 (8,6; 10,6)	<0,001
s септальный, см/с	6,2 (4,1; 7,7) *** ###	8,7 (7,6; 10,8)	9 (8,1; 10,1)	<0,001
Е/А	1,07 (0,75; 1,8)	1,03 (0,72; 1,2)	1,38 (1,06; 1,6)	0,061
Е/е'	12,6 (7,6; 18,9) *** ###	5,7 (4,7; 7,6)	6 (5,5; 7,8)	<0,001
Диастолическая дисфункция	*** ###			<0,001
I тип (нарушение расслабления)	9 (27,3%)	16 (53,3%)	9 (28,1%)	
II тип (псевдонормальный)	12 (36,4%)	1 (3,3%)	6 (18,8%)	
III тип (рестриктивный)	10 (30,3%)	2 (6,7%)	1 (3,1%)	
Толщина МПП, мм	8,4 (7,6; 9,4) *** ###	6 (5,6; 6,5)	6 (5; 7,1)	<0,001
Перикардальный выпот, n (%)	16 (48,5%) * ###	2 (6,7%)	5 (15,6%)	<0,001
Гидроторакс, n (%)	13 (39,4%) *** ##	2 (6,9%)	0 (0%)	<0,001
Легочная гипертензия, n (%)	15 (45,5%) **	14 (46,7%)	1 (3,1%) ###	<0,001
МВс, г/м2*мВ	97,8 (66,2; 167,3) *** ##	60,4 (32,8; 86)	46,1 (38,2; 64,9)	0,001
МLi, г/м2*мм	6 (4; 9,4) *** ##	3,3 (2; 5,9)	2,2 (1,8; 3,1) #	<0,001

Таблица 17. Характеристики ROC-кривой и пороговые значения ЭХОКГ параметров для дифференциальной диагностики групп амилоидоза и ГЛЖ без ИЗС

Показатели	AUC	95% ДИ	<i>p</i>	Пороговые значения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Толщина МПП (мм)	0,938	0,876-1,000	<0,001	≥7,3	81,8	100
Утолщение МК	0,856	0,757-0,956	<0,001	≥1 степени	84,8	76,7
е' латеральный, см/с	0,856	0,751-0,960	<0,001	≤10,55	84,8	76,7
е' медиальный, см/с	0,834	0,717-0,952	<0,001	<8,39	78,8	86,7
MLi, г/м2*мм	0,834	0,745-0,922	<0,001	≥4,38	75,8	83,3
MBc, г/м2*MB	0,818	0,731-0,906	<0,001	>67,67	69,7	70
SF36- PCS, баллы	0,806	0,651-0,961	<0,001	≤34,47	78,8	86,7
Диастолическая дисфункция	0,788	0,673-0,903	<0,001	≥ 2 тип	66,7	90
Зернистость миокарда и/или повышенная эхогенность	0,786	0,670-0,903	<0,001	Присутствие	60,6	96,7
s септальный, см/с	0,764	0,620-0,908	0,002	≤7,55	69,7	76,7
TAPSE, мм	0,759	0,623-0,895	0,003	≤20,2	66,7	76,7
Тпж, мм	0,747	0,621-0,873	0,001	≥4,3	84,8	63,3
s боковой, см/с	0,743	0,582-0,903	0,005	≤6,92	63,6	96,7
Утолщение АК	0,728	0,603-0,853	0,002	≥1 степени	69,7	70
Гидроперикард	0,694	0,563-0,825	0,008	Присутствие	45,5	93,3
ХСН III-IV ФК по NYHA	0,676	0,542-0,809	0,017	Присутствие	48,5	86,7
Длп (мм)	0,667	0,530-0,804	0,023	≥45,3	51,5	83,3
иКСОлп (мл)	0,663	0,523-0,802	0,027	>33,4	84,8	53,3
иКСОпп (мл/м2)	0,651	0,508-0,793	0,040	>26,4	78,8	60
Тмжп, мм	0,626	0,487-0,764	0,087	>17,8	48,5	76,7
Тзс, мм	0,618	0,487-0,764	0,109	>15,6	42,4	83,3

Сокращения: AUC – площадь под кривой, ДИ – доверительные интервалы, Пороговые значения – значения, которые лучше всего различаются в нашем наборе данных. Исходные значения см. в таблице 3.3, приложении 3 диссертации

Асимметричное утолщение стенки ЛЖ показало высокую чувствительность 78,1% и низкую специфичность 56,7% (AUC 0,665; 95% ДИ 0,522–0,808, $p=0,032$) для различения группы мукополисахаридоза. В группе МПС была достоверно выше частота пролапса МК (40,6%). Пролапс МК показал высокую специфичность 86,7%, но низкую чувствительность 40,6% (AUC 0,63; 95% ДИ, 0,492–0,768; $p>0,05$) в отношении мукополисахаридозов (Таблица 18).

Таблица 18. Характеристики ROC-кривой и пороговые значения параметров ЭКГ и ЭХОКГ для дифференциальной диагностики групп мукополисахаридозов и ГЛЖ без ИЗС

Показатели	AUC	95% ДИ	p	Пороговые значения	Чувс, %	Спец, %
Утолщение МК	0,870	0,775-0,966	$<0,001$	≥ 2 степени	75	96,7
Повышенная эхогенность миокарда	0,650	0,514-0,786	0,041	Присутствие	34,4	96,7
Пролапс МК	0,630	0,492-0,768	0,076	Присутствие	40,6	86,7
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ	0,788	0,664-0,912	$<0,001$	Отсутствие	84,4	63,3
Зубец Q на ЭКГ	0,679	0,544-0,814	0,015	Присутствие	78,1	60
Асимметричное утолщение стенки ЛЖ	0,665	0,522-0,808	0,032	Присутствие	78,1	56,7
ST-T изменение	0,733	0,599-0,868	0,002	Отсутствие	93,7	50

Исходные значения см. в таблице 3.4, приложении 3 диссертации

В группе амилоидоза чаще встречались гидроперикард (48,5%), гидроторакс (39,4%), более выраженные утолщение МПП и степень диастолической дисфункции. Индексы MBc и MLi, которые были самыми высокими в группе амилоидоза и самым низким в группе мукополисахаридоза ($p<0,001$), для дифференциальной диагностики амилоидоза обладают чувствительностью 69,7%, 75,8% и специфичностью 70%, 83,3% соответственно.

Утолщение МК и АК было более выраженным в группах амилоидоза и

мукополисахаридозов по сравнению с группой ГЛЖ без ИЗС. Утолщенный МК показал высокую чувствительность (84,8% и 75%) и высокую специфичность (76,7% и 96,7%) для групп амилоидоза (AUC 0,856; 95% ДИ 0,757–0,956; $p<0,001$) и мукополисахаридозов (AUC 0,870; 95% ДИ 0,775–0,966; $p<0,001$) в сравнении с группой ГЛЖ без ИЗС соответственно (Таблицы 17, 18).

Толщина МПП при пороговом значении $\geq 7,3$ мм показала высокую чувствительность 81,8% и специфичность 100% (AUC 0,938; 95% ДИ 0,876–1,000; $P<0,001$) для дифференциальной диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ. Утолщение стенки ПЖ ($p<0,001$), дилатация правого предсердия ($p=0,002$) и снижение TAPSE ($p<0,001$) были более выраженными в группе амилоидоза (Таблица 17).

Самыми типичными параметрами ЭХОКГ для дифференциальной диагностики амилоидоза и ГЛЖ без ИЗС оказались утолщение МПП, створок МК, снижение значения e' , индексов MLi и MBc (Рисунки 11, 12).

На ЭКГ в 12 отведениях в группе амилоидоза были самые низкие значения индекса Соколова-Лайона и суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей ($p<0,001$); более высокая частота низковольтажных комплексов QRS ($p<0,001$), псевдоинфарктного паттерна (наличие патологического рубца Q, $p=0,014$), недостаточного прироста зубца r на ЭКГ ($p=0,019$), ФП ($p=0,009$) и БЛНПГ ($p=0,008$) по сравнению с группой мукополисахаридозов и группой ГЛЖ без ИЗС. Нарушения проводимости чаще встречались в группах амилоидоза (81,8%) и мукополисахаридозов (75,8%). Изменения ST-T чаще обнаруживались в группе ГЛЖ без ИЗС.

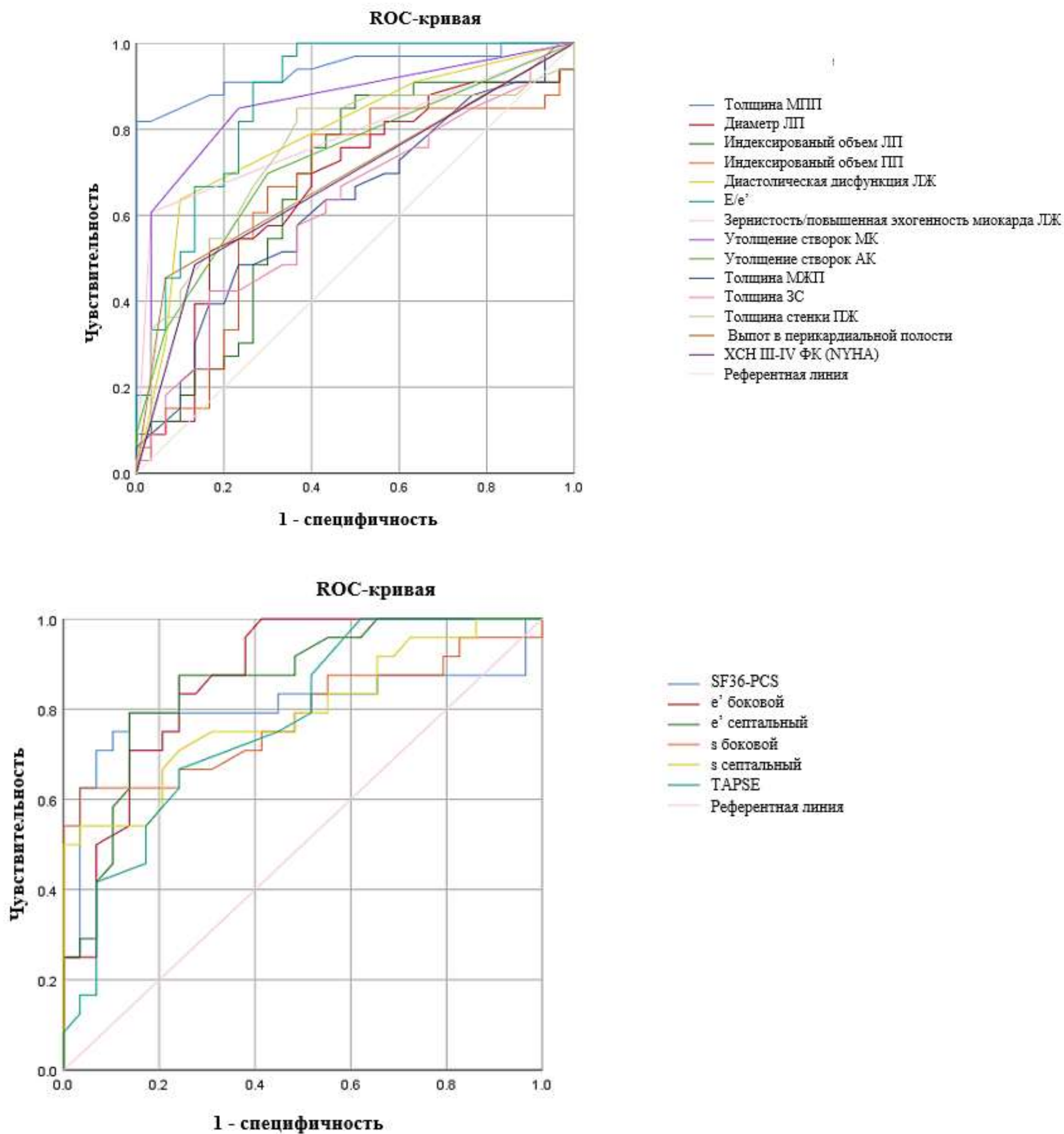


Рисунок 11. Диагностическая точность эхокардиографических параметров в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ методом построения ROC-кривых

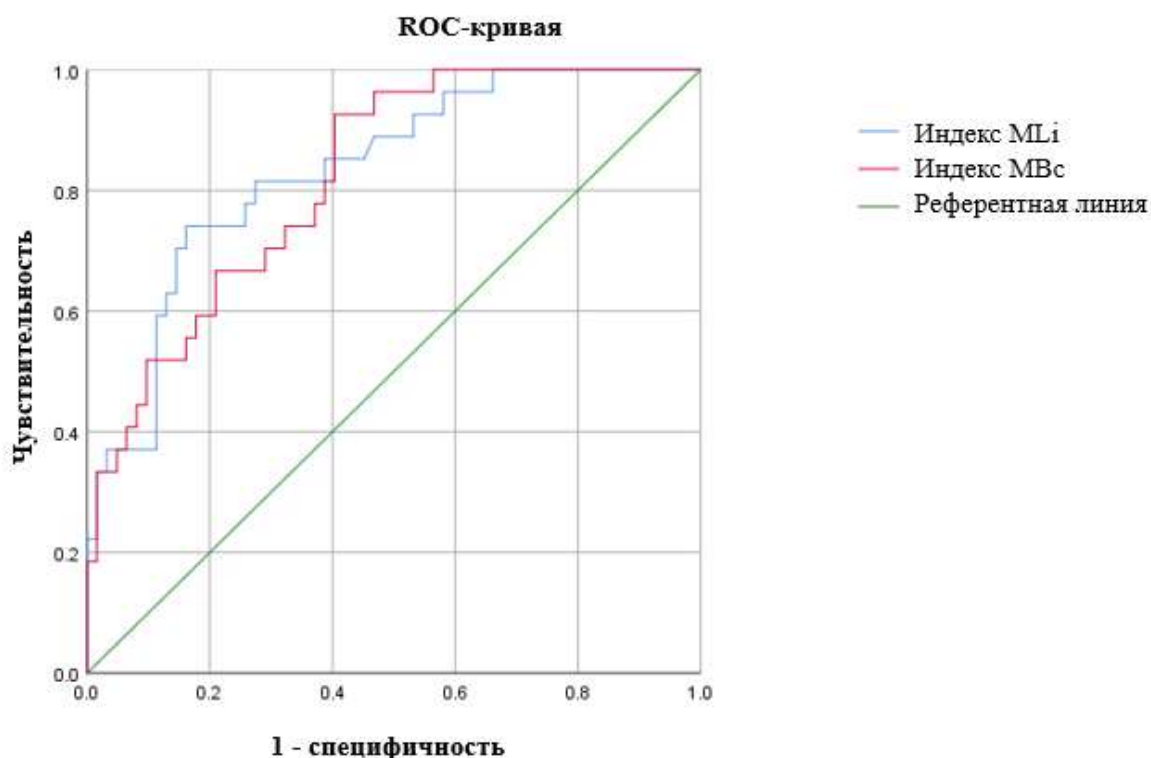


Рисунок 12. Диагностическая точность индексов MLi и MBc в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ методом построения ROC-кривых

Несмотря на высокую частоту утолщения стенки ЛЖ на ЭХОКГ среди трех групп, в группах амилоидоза (9,4%) и мукополисахаридоза (15,2%) частота вольтажных критериев гипертрофии ЛЖ была значительно ниже по сравнению с группой ГЛЖ без ИЗС (63,3%). Интервал QTc был достоверно длиннее в группе амилоидоза и группе ГЛЖ без ИЗС по сравнению с группой мукополисахаридоза. Тем не менее, не было никаких существенных различий в ЧСС, интервале PR, продолжительности QRS и частоте АВ блокады, внутрижелудочковой блокады и БПНПГ между тремя группами.

При ХМ ЭКГ у пациентов с амилоидозом достоверно чаще выявлялись НЖЭС, ЖЭС, куплеты ЖЭС, НуЖТ. В ROC-анализе для дифференциальной диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ наилучшее пороговое значение для НЖЭС составляло >21 ударов/сутки (AUC 0,757, 95% ДИ 0,624-0,889, $p=0,002$), ЖЭС >37 ударов/сутки (AUC 0,759, 95% ДИ 0,622-0,896, $p=0,002$), соответственно (Таблица 19, 20).

Таблица 19. Сравнительная характеристика ЭКГ параметров у пациентов группы амилоидоза, мукополисахаридоза и группы ГЛЖ без ИЗС

Показатели	Амилоидоз (n = 33)	ГЛЖ без ИЗС (n = 30)	Мукополисахаридоз (n = 32)	p
ЭКГ в 12 отведениях				
ЧСС, ударов/мин	79 (65; 97,5)	75,5 (65,3; 83,3)	70 (60; 77,5)	0,069
Интервал PR, мс	160 (150; 182)	175,5 (156; 190)	154 (134; 165) [#]	0,008
Продолжительность комплекса QRS, мс	100 (90; 110) ^{**}	100 (90; 110)	90 (82,5; 100) [#]	0,003
ФП, n (%)	11 (33,3%) [*]	7 (23,3%)	1 (3%) [#]	0,009
Нарушение проводимости	27 (81,8%)	17 (56,7%)	25 (78,1%)	0,071
АВ блокада, n (%)	7 (21,2%)	6 (20,7%)	2 (6,3%)	0,165
БЛНПГ, n (%)	15 (45,5%) ^{* #}	4 (13,8%)	6 (18,8%)	0,008
БПНПГ, n (%)	2 (6,1%)	3 (10,3%)	8 (25%)	0,082
Внутрижелудочковая блокада, n (%)	12 (36,4%)	8 (27,6%)	10 (31,3%)	0,586
Интервал QT, мс	388 (368; 406)	390 (360; 426)	374 (352; 400)	0,234
Интервал QTc, мс	421 (408; 455) ^{**}	438,5 (401,8; 460)	400 (383,5; 412,5) ^{##}	<0,001
Низкий вольтаж комплексов QRS, n (%)	18 (54,5%) ^{*** ##}	6 (20%)	3 (9,4%)	<0,001
Сумма амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей, мм	24 (20; 36,5) ^{***##}	40,3 (26,4; 53,3)	42,5 (34,5; 50,3)	<0,001
Грудно-конечностное вольтажное отношение	2,5 (2; 3,3) [*]	2,1 (1,6; 3)	2,1 (1,7; 2,4)	0,033
Индекс Соколова-Лайона, мВ	1,8 (1,2; 2,0) ^{* ###}	2,6 (1,9; 3,6)	2,1 (1,7; 2,5)	<0,001
Патологический зубец Q на ЭКГ, n (%)	20 (60,6%) [#]	12 (40%)	25 (78,1%) ^{##}	0,014
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ (по критериям Соколова-Лайона и Корнелла), n (%)	3 (9,1%) ^{###}	19 (63,3%)	5 (15,6%) ^{###}	<0,001
Недостаточный прирост зубца r, n (%)	10 (30,3%) [#]	1 (3,4%)	6 (18,8%)	0,019
Изменение ST-T, n (%)	2 (6,1%) ^{###}	15 (51,7%)	2 (6,3%) ^{###}	<0,001
ХМ ЭКГ				
НЖЭС, количество/сутки	78 (20; 880) ^{***#}	15,5 (4,5; 62,3)	2 (0; 13)	<0,001
ЖЭС, количество /сутки	221 (8,5; 1979) ^{***##}	8,5 (2; 23)	1,5 (0; 37,8)	<0,001
Куплет ЖЭС, n (%)	16 (48,5%) ^{*** ###}	4 (14,3%)	1 (3,1%)	<0,001
НуЖТ, n (%)	8 (24,2%) ^{**}	3 (10%)	0 (0%)	0,01
SDNNi, мс	39,1 (25; 58,6) ^{** #}	56,5 (45,9; 77)	67,4 (45,8; 75,4)	0,002
SDANNi, мс	75,4 (60,6; 98,4) ^{*** ###}	142,4(106,6; 177,5)	115,6 (91,3; 153,4)	<0,001
Циркадный индекс	1,11 (1,06; 1,15) ^{** ###}	1,3 (1,19; 1,38)	1,23 (1,14; 1,31)	<0,001
TINN, мс	359,4 (315; 503,9) ^{*** ###}	609,4 (492,2; 890,7)	601,6 (437,5; 710,9)	<0,001
rMSSD, мс	19,3 (15,2; 32,4) ^{** #}	33,9 (23,5; 45,8)	35,0 (24,1; 51,6)	0,007
pNN50, %	4 (2,5; 7,2) ^{**#}	12,4 (5,4; 23,1)	15,9 (6,9; 29,2)	0,008

Таблица 20. Характеристики ROC-кривой и пороговые значения ЭКГ-параметров для дифференциальной диагностики групп амилоидоза и ГЛЖ без ИЗС

Показатели	AUC	95% ДИ	P	Пороговое значение	Чувствительность %	Специфичность %
Индекс Соколова-Лайона, мВ	0,797	0,663–0,932	0,001	<1,85	69,7	76,7
Сумма амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей, мм	0,704	0,551–0,856	0,019	≤30	63,6	66,7
Циркадный индекс	0,944	0,872–1	<0,001	<1,185	93,9	86,7
SDANNi, мс	0,943	0,881–1	<0,001	<105	90,9	86,7
TINN, мс	0,844	0,731–0,957	<0,001	<511,7	90,9	73,3
ЖЭС, количество /сутки	0,759	0,622–0,896	0,002	>37	63,6	86,7
НЖЭС, количество /сутки	0,757	0,624–0,889	0,002	>21	75,8	56,7
SDNNi, мс	0,753	0,606–0,9	0,004	≤46,1	72,7	73,3
rMSSD, мс	0,728	0,573–0,883	0,006	<25,9	78,8	70
pNN50, %	0,69	0,526–0,853	0,018	<7,12	78,8	73,3
Куплеты ЖЭС, количество /сутки	0,698	0,548–0,847	0,018	Наличие	48,5	96,9

Исходные значения см. в таблице 3.5, приложении 3 диссертации

Показатели глобальной вариабельности ритма сердца, в т.ч. функции разброса (SDNNi, SDANNi, TINN) и функции концентрации (rMSSD), были

значительно снижены у пациентов с амилоидозом по сравнению с двумя другими группами (Таблица 19). Специфические влияния блуждающего нерва на вариабельность ритма сердца, включая rMSSD и pNN50, также были снижены у пациентов с амилоидозом. Циркадный индекс был значительно снижен в группе амилоидоза что свидетельствует о нарушении вегетативных функций и вегетативной денервации сердца. Показатели SDANNi, циркадный индекс и TINN имеют высокую точность для диагностики амилоидоза. (Таблица 20). Показатели ВСР не отличались между группой мукополисахаридоза и группой ГЛЖ без ИЗС ($p>0,05$).

Наличие НуЖТ и куплетов ЖЭС обладают высокой специфичностью (100% и 96,9% соответственно) для дифференциальной диагностики амилоидоза, но их чувствительность низкая (24,2% и 48,5%) (Рисунок 13)

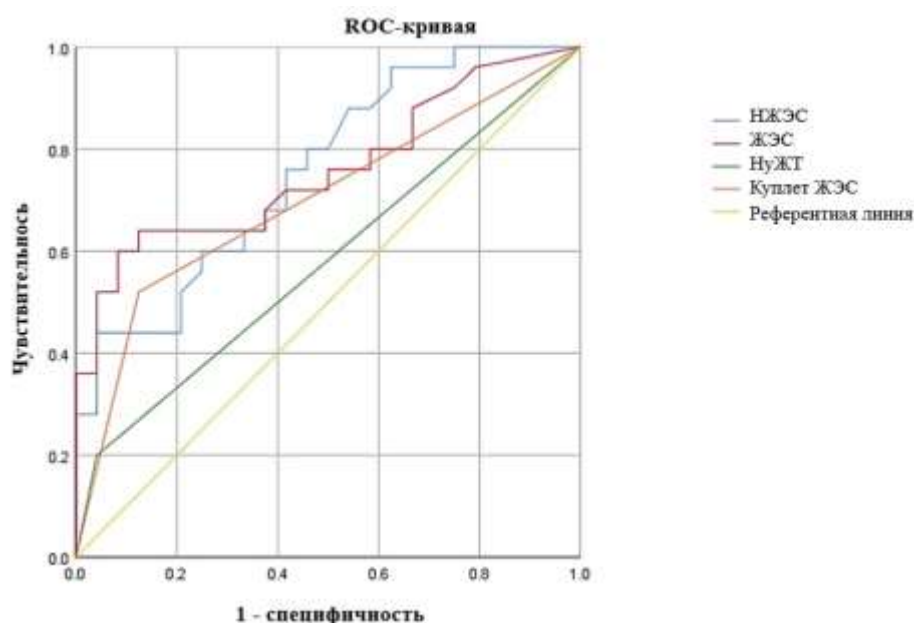


Рисунок 13. Диагностическая точность параметров нарушений ритма сердца в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ методом построения ROC-кривых

В ROC-анализе для дифференциальной диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ наилучшее пороговое значение для суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей составило ≤ 30 мм (AUC 0,704, 95% ДИ 0,551-0,856, $p=0,019$), индекса Соколова-Лайона - $\leq 1,85$ мВ (AUC 0,797, 95% ДИ 0,663-0,932, $p=0,001$), ЦИ - $\leq 1,185$ (AUC 0,944, 95% ДИ 0,872-1, $p<0,001$),

SDANNi - ≤ 105 мс (AUC 0,943, 95% ДИ 0,881-1, $p < 0,001$), TINN - $\leq 511,7$ мс (AUC 0,848, 95% ДИ 0,731-0,957, $p < 0,001$) (Рисунки 14, 15).

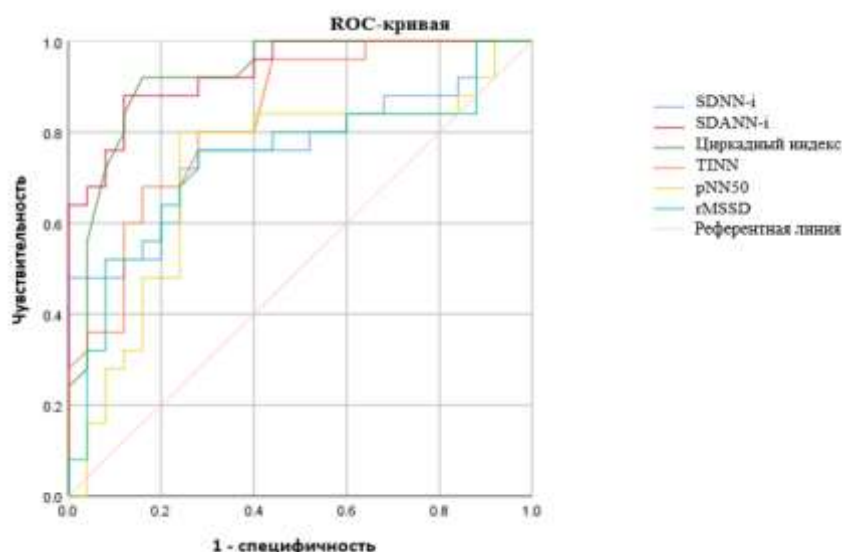


Рисунок 14. Диагностическая точность параметров ВСР в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ методом построения ROC-кривых

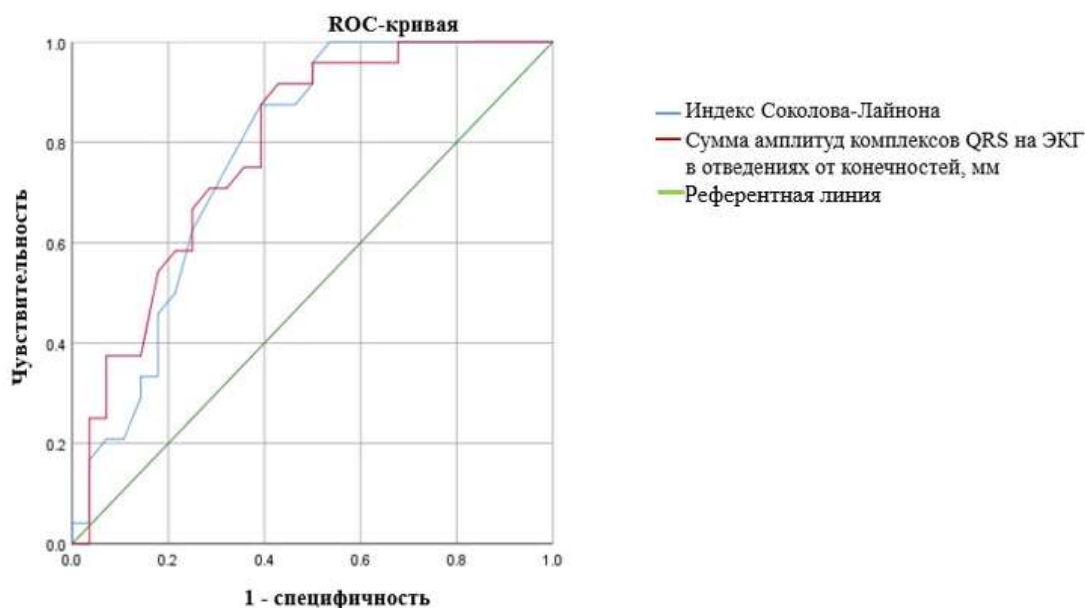


Рисунок 15. Диагностическая точность индекса Соколова-Лайнона и суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ методом построения ROC-кривых

На основании полученных результатов разработан алгоритм скрининга на ИЗС. Алгоритм расположен в приложениях А, Б диссертации.

3.4. Оценка прогноза пациентов с амилоидозом и с ГКМП

Проведена оценка прогноза пациентов с амилоидозом и ГКМП за период с 2008 по 2023 г. Летальный исход наступил в 41 случае (50,6%, $n=81$) у больных с амилоидозом и в 11 случаях (12,5%, $n=87$) у больных с ГКМП ($p < 0,001$): 1-летняя выживаемость от момента начала наблюдения у больных с амилоидозом и ГКМП составила 52% и 98%, 4-летняя выживаемость – 38% и 93% соответственно (Рисунок 16). Средняя продолжительность жизни пациентов с амилоидозом и ГКМП с момента постановки диагноза до наступления летального исхода составила 23 (10; 36) месяцев и 170,7 (158,9; 182,7) месяцев соответственно, $p < 0,001$.

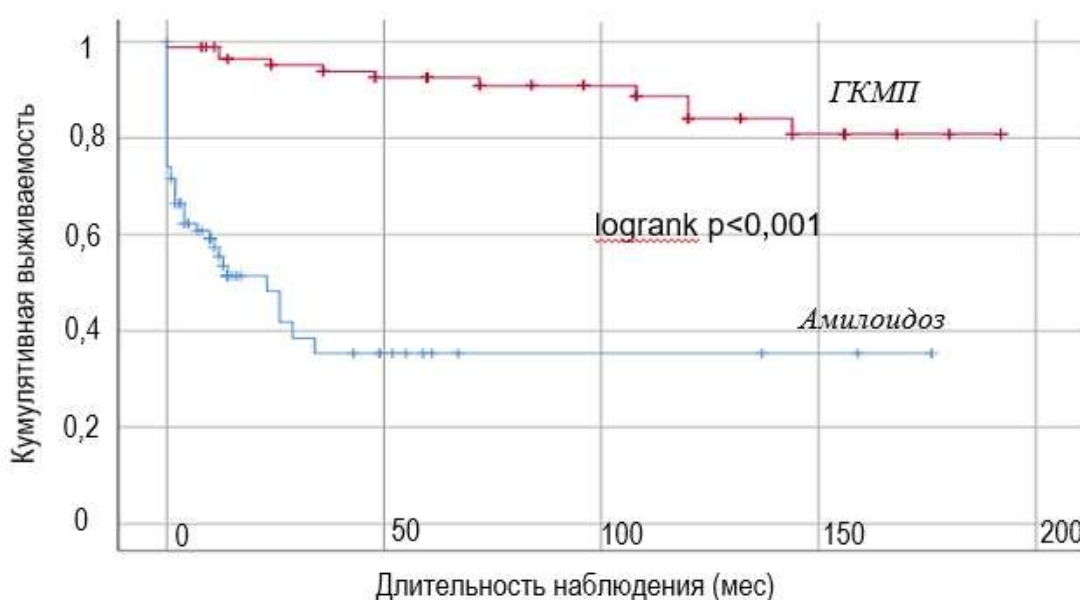


Рисунок 16. Оценка выживаемости пациентов с амилоидозом и ГКМП методом построения кривых Каплана – Майера

В группе с патогенетической терапией амилоидоза летальный исход наступил в 4 случаях (22,2%, $n=18$), а в группе без патогенетической терапии – в 36 случаях (57,1%, $n=63$), $p=0,009$ (Рисунок 17).

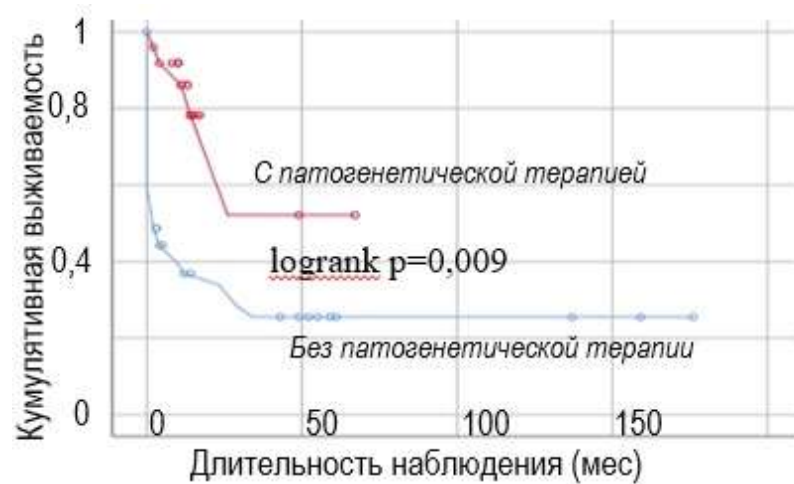


Рисунок 17. Оценка выживаемости пациентов с наличием/отсутствием патогенетической терапии амилоидоза методом построения кривых Каплана – Майера

1-летняя выживаемость от начала наблюдения у больных с ATTR- и AL-амилоидозом составила 87% и 36%, 2-летняя – 53% и 32%, соответственно; однако разница не достигла статистической значимости из-за недостаточного времени наблюдения (Рисунок 18).

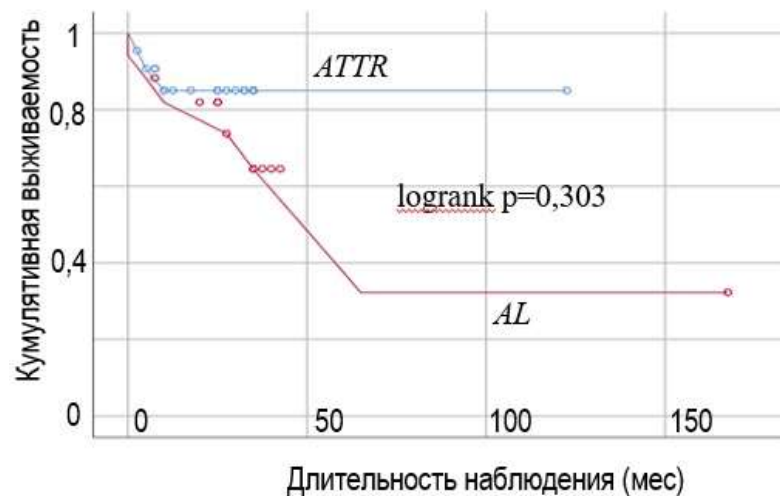


Рисунок 18. Оценка выживаемости пациентов с ATTR и AL-амилоидозом методом построения кривых Каплана – Майера

Кроме того, наблюдалась также достоверная разница в прогнозе между пациентами с амилоидозом, диагностированным до и после 2019 г. ($p < 0,001$, Рисунок 19). 1-летняя выживаемость с момента постановки диагноза у больных, диагностированных до и после 2019 г., составила 40% и 75%, 2-летняя - 33% и 75%, 4-летняя - 25% и 75% соответственно.

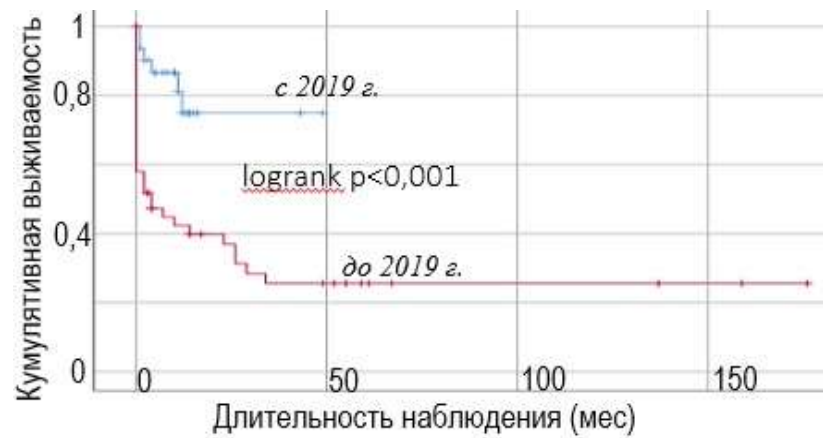


Рисунок 19. Оценка выживаемости пациентов амилоидозом, диагностированным до и после 2019г. методом построения кривых Каплана – Майера

Отмечалась статистически значимая разница в смертности между группами с наличием/отсутствием верификации амилоидоза (31,1% против 72,2%, соответственно, $p = 0,003$). Через 1 год наблюдения у больных с верифицированным типом амилоидоза выживаемость составила 75%, без верификации – 32%. Однако, разница в смертности исчезла через 30 месяцев наблюдения (примечание, длительность наблюдения в группе пациентов с верификацией типа амилоида в большинстве случаев не достигла 30 месяцев), выживаемость оставалась очень низкой для двух групп и составляла 27% (Рисунок 20).

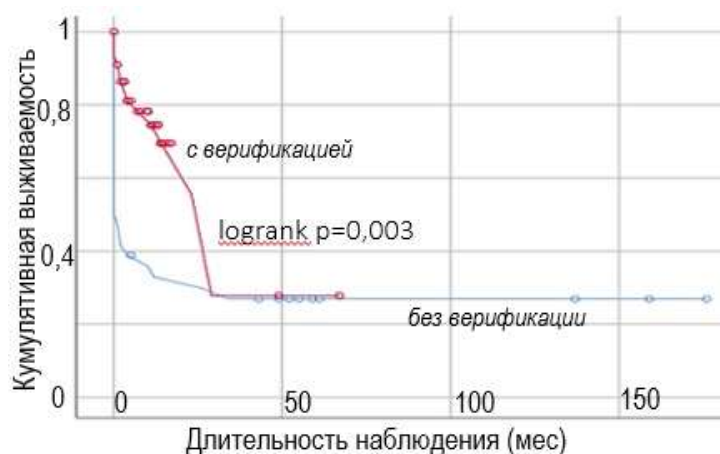


Рисунок 20. Оценка выживаемости пациентов с наличием/отсутствием верификации типа амилоида методом построения кривых Каплана – Майера

Наличие ХСН III-IV ФК по NYHA ($p=0,011$), асцита ($p < 0,001$), гидроторакса ($p=0,004$), артериальной гипотензии ($p=0,023$) связано с худшей выживаемостью больных (Рисунок 21).

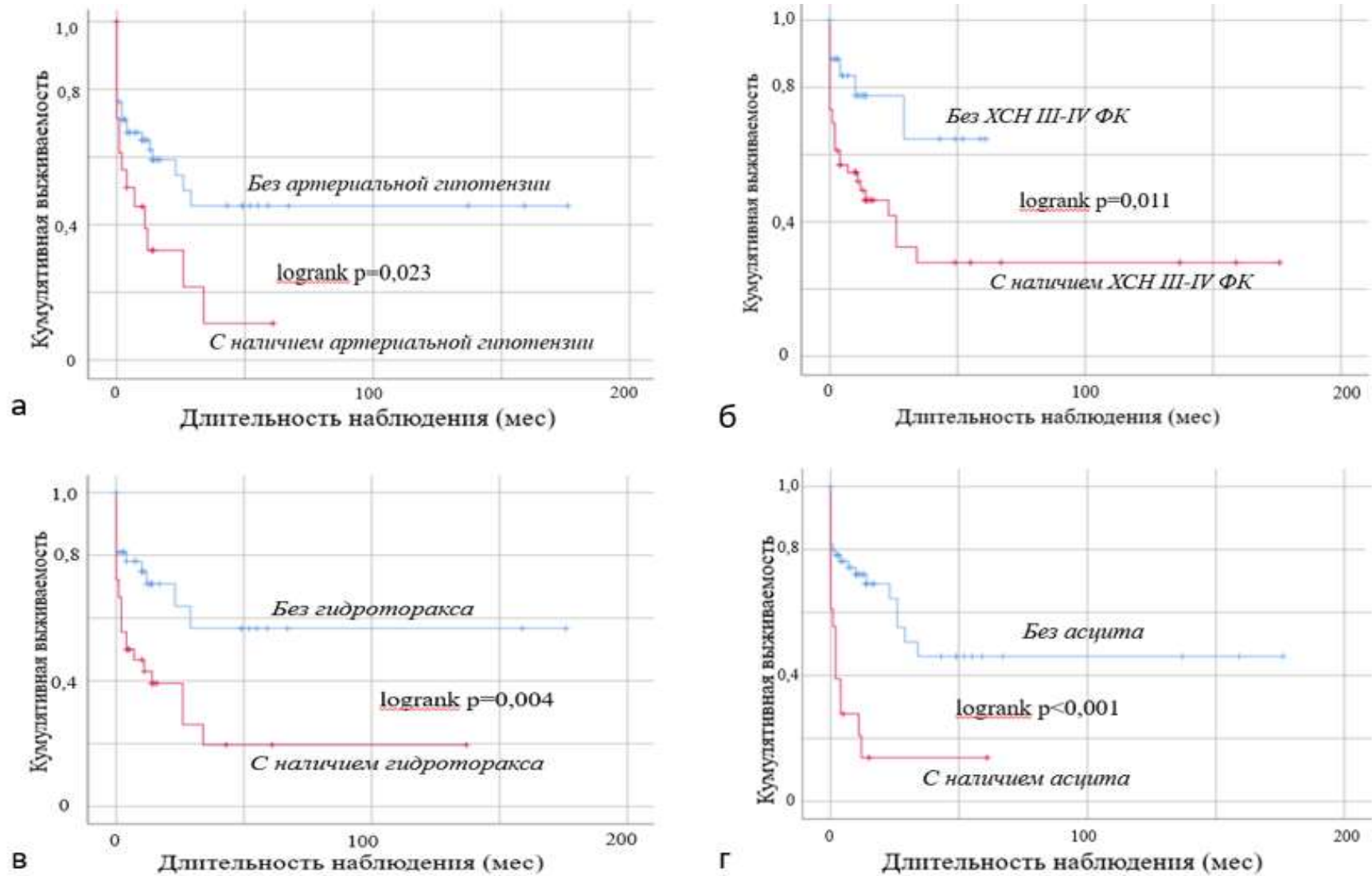


Рисунок 21. Оценка выживаемости пациентов с амилоидозом по наличию артериальной гипотензии (а), ХСН III-IV ФК по NYHA (б), гидроторакса (в), асцита (г) методом построения кривых Каплана – Майера

1-летняя выживаемость больных с наличием/отсутствием ХСН III-IV ФК по НУНА от момента начала наблюдения составила 53% и 78%, 2-летняя - <33% и 78% соответственно. 1-летняя выживаемость пациентов с амилоидозом от момента появления гидроторакса снижается до 43%, 3-летняя выживаемость - 20%, тогда как выживаемость у пациентов с отсутствием гидроторакса при обследовании значительно выше (71% и 57%, соответственно). При наличии асцита 6-месячная выживаемость пациентов с амилоидозом с момента его возникновения резко снижается до 30%, а 1-летняя - до 13%, тогда как выживаемость пациентов с отсутствием асцита при обследовании значительно выше (75% и 72%, соответственно).

Чтобы точно оценить относительную прогностическую силу переменных для долгосрочного исхода, был проведен регрессионный анализ Кокса. После обратного исключения, оставлено 3 переменных — ФВ ЛЖ, уровень общего белка в крови и патогенетическая терапия. При этом снижение ФВ ЛЖ на каждый 1% приводило к увеличению смертности на 5,8%, снижение уровня общего белка в крови на каждый 1 г/л приводило к увеличению смертности на 5,6%, а наличие патогенетической терапии снижало смертность на 66,8%. Таким образом, ФВ ЛЖ, уровень общего белка в крови и патогенетическая терапия были лучшими независимыми предикторами долгосрочной выживаемости пациентов с системным амилоидозом (Таблица 21).

Таблица 21. Модель пропорциональных рисков Кокса для независимых предикторов выживания

Показатели	Скорректированное отношение рисков (HR)	95% ДИ для HR		p
		Нижняя	Верхняя	
ФВ ЛЖ, %	0.945	0.914	0.977	0.001
Уровень общего белка в крови, г/л	0.947	0.907	0.990	0.015
Патогенетическая терапия: 0-нет, 1-да	0.332	0.115	0.954	0.041

С учетом полученных результатов разработана схема маршрутизации больных с амилоидозом или подозрением на него. Схема представлена в приложении В диссертации.

3.5. Классификация ИЗС MORAL-STAGE

Существенное увеличение знаний об ИЗС требует стандартизированной, универсально приемлемой системы классификации. Была разработана классификация ИЗС MORAL-STAGE, учитывающая 10 признаков (Таблица 22): морфофункциональный фенотип (М), поражение органов-мишеней (О), риск смерти от сердечно-сосудистых причин (R), возраст дебюта заболевания и старта терапии (А), локализацию патогенетического процесса (L), сведения о функциональном статусе хронической сердечной недостаточности (ХСН), стадии инфильтративного поражения сердца (S), особенностях лечения (Т), типе аритмии и нарушениях проводимости при наличии (А), генетических мутациях и характере наследования (G), этиология (E).

Таблица 22. Предлагаемая классификация ИЗС MORAL-STAGE

Обозначение	Характеристика	Буквенный код
M (morpho-functional phenotype)	Морфо-функциональные фенотип поражения сердца	D – ДКМП, Н – ГКМП, R – РКМП, E – ранняя стадия без явного фенотипа, E(D) – ранняя диагностика ДКМП, E(H) – ранняя диагностика ГКМП, NS – неспецифический вариант, 0 – без вовлечения сердца, U – нет информации
O (organ/system involvement)	Какие органы/системы поражены	Н – сердце (LV – ЛЖ, RV – ПЖ, V – вовлечение обоих желудочков), А – органы слуха, С – кожа, Е – глаза, G – ЖКТ, К – почки, Li – печень, Lu – легкие, М – скелетные мышцы, N – нервная система, S – скелет, 0 – без поражения органов и систем
R (risk of cardiac death)	Кардиоваскулярный риск, рассчитанный по шкалам	SCD – 5-летний риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM risk SCD (%), HF – 3-летний риск смертности для ХСН больных по шкале MAGGIC (%)
A (age of onset/starting treatment)	Возраст дебюта заболевания/старта патогенетической терапии	Необходимо указать две цифры: первая цифра соответствует возрасту, в котором появились клинические проявления или было диагностировано заболевания (годы), вторая цифра соответствует возрасту старта патогенетической терапии (годы)
L (localization of pathological process)	локализация патологического процесса вне или внутри клетки	О – внеклеточное отложение аномальных субстанций, I – внутриклеточное отложение аномальных субстанций, OI – как вне-, так и внутриклеточное отложение аномальных субстанций.
S (Stage)	Стадия ИЗС, стадия ХСН, функциональный класс ХСН по NYHA	Стадия ИЗС (1-3) Стадия ХСН по Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко (I-III) Функциональный класс NYHA (I-IV)
T (Treatment)	Лечение	0 – не лечился. S – симптоматическая терапия (лечение ХСН, нарушений ритма и проводимости), Р – патогенетическая терапия
A (type of arrhythmias, conduction disturbance)	Аритмии, нарушение проводимости	0 – нет аритмии, AF – фибрилляция предсердий, VT – желудочковая тахикардия, Af+VT – фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия, VF – фибрилляция желудочков, AVRT – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, LBBB – блокада левой ножки пучка Гиса, RBBB – блокада правой ножки пучка Гиса, AVB – атриовентрикулярная блокада с указанием степени, SSS – синдром слабости синусового узла.
G (Genetic)	Тип наследования	AD – аутосомно-доминантное, AR – аутосомно-рецессивное, XL – X-сцепленное, М – материнской линии, 0 – нет данных, S – спорадическое, N – ненаследственное, U – нет информации
E (Etiology)	Этиология	G – генетическая, А – амилоидоз с указанием его типа (AA – AA-амилоидоз, AL – AL-амилоидоз, ATTR – ATTR-амилоидоз), S – саркоидоз, Н – гемохроматоз, О – оксалоз, U – неизвестная этиология.

M (morpho-functional phenotype) - морфофункциональный фенотип

Буква «М» соответствует фенотипу, или морфофункциональному типу, поражения сердца. Фенотип предлагается указать в виде одной буквы, соответствующей форме КМП: M_D (DCM – ДКМП), M_H (HCM – ГКМП), M_R (RCM – рестриктивная КМП). Возможно сочетание различных фенотипов. ГКМП с выраженным рестриктивным паттерном предлагается описать как M_{H+R} . Развитие дилатации по мере прогрессирования исходно гипертрофического фенотипа предлагается описать как M_{H+D} . При описании морфофункционального фенотипа целесообразно отразить так называемые «красные флаги» амилоидоза и других ИЗС, таких как короткий интервал PR ($\downarrow PR$), патологический зубец Q (Q), синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), атриовентрикулярная блокада (AVB), низкий вольтаж QRS на электрокардиографии (ЭКГ, $\downarrow QRS$). Это может быть отображено как $M_{H[PR]}$, $M_{H[WPW]}$ или $M_{D[AVB]}$, $M_{H[\downarrow QRS]}$. Эти признаки должны быть помещены в квадратные скобки после обозначения морфофункционального фенотипа. Буквой E может быть обозначена ранняя стадия поражения сердца до формирования определенного фенотипа, NS-неспецифический вариант. Носителей мутаций, связанных с ИЗС, без поражения сердца обозначают как M_0 . Когда информация о кардиальном фенотипе недоступна, например, у умерших родственников, используется описание M_{NA} (not appropriate – нет данных).

O (organ/system involvement) - вовлеченные органы

Буквой «О» обозначают поражение органов. Может быть изолированное поражение сердца (O_H) либо сочетание поражения его и других органов, таких как скелетные мышцы (O_{H+M}), орган слуха (O_{H+A}), почки (O_{H+K}), нервная система (O_{H+N}), печень (O_{H+Li}), желудочно-кишечный тракт (O_{H+G}), кожа (O_{H+C}), глаза (O_{H+E}), легкие (O_{H+Lu}). Отсутствие признаков поражения органов и систем обозначается O_0 . Полиорганность поражения помогает заподозрить инфильтративную патологию.

R (Risk of cardiac death) – риск смерти от сердечно-сосудистых причин

Буква «R» соответствует 5-летнему риску внезапной сердечной смерти (ВСС) по шкале HCM risk SCD в %, 3-летнему риску смертности для больных ХСН по

шкале MAGGIC в % [166, 171]. Например, $R_{SCD\ 25, HF\ 19}$ – 5-летний риск ВСС по шкале HCM risk SCD 25%, 3-летний риск смертности по шкале MAGGIC 19%. Использование указанных шкал позволяет рассчитать риск летального исхода у конкретного больного, обосновать необходимость своевременного принятия решения о начале патогенетической терапии и в последующем определить валидность указанных шкал в отношении ИЗС.

A (age of onset/starting treatment) – возраст дебюта болезни, возраста старта патогенетической терапии. Обозначение «А» включает описание возраста дебюта болезни и старта патогенетической терапии. Например, A_{20-22} – первые клинические симптомы появились у больного в возрасте 20 лет, и он получает патогенетическую терапию с 22 лет.

L (localization of pathological process outside or inside the cell)

Буква «L» обозначает внутриклеточную или внеклеточную локализацию патологического процесса. L_O – патологический процесс вне клеток (например, при амилоидозе, саркоидозе), L_I – патологический процесс внутри клеток (например, при болезни Фабри, болезни Данона), L_{OI} – патологический процесс локализуется как вне, так и внутри клеток (например, при гемохроматозе, оксалоze).

S (stage): Стадия

Буква «S» описывает стадию ИЗС, стадию ХСН (по В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско, 1935 г.) и функциональный класс (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, от I до IV, 1964 г.). По аналогии со стадиями гипертонической болезни [201], стадирование ИЗС должно учитывать степень поражения сердца (Рисунок 23):

1 стадия (доклиническая) — стадия инфильтрации. Начинается накопление инородных субстанций в сердце, которые визуализируются микроскопически. Течение, в основном, бессимптомное, стандартная клиническая и визуализирующая оценка не выявляет патологию. Может отмечаться повышение специфических биомаркеров, начальные изменения при МРТ.

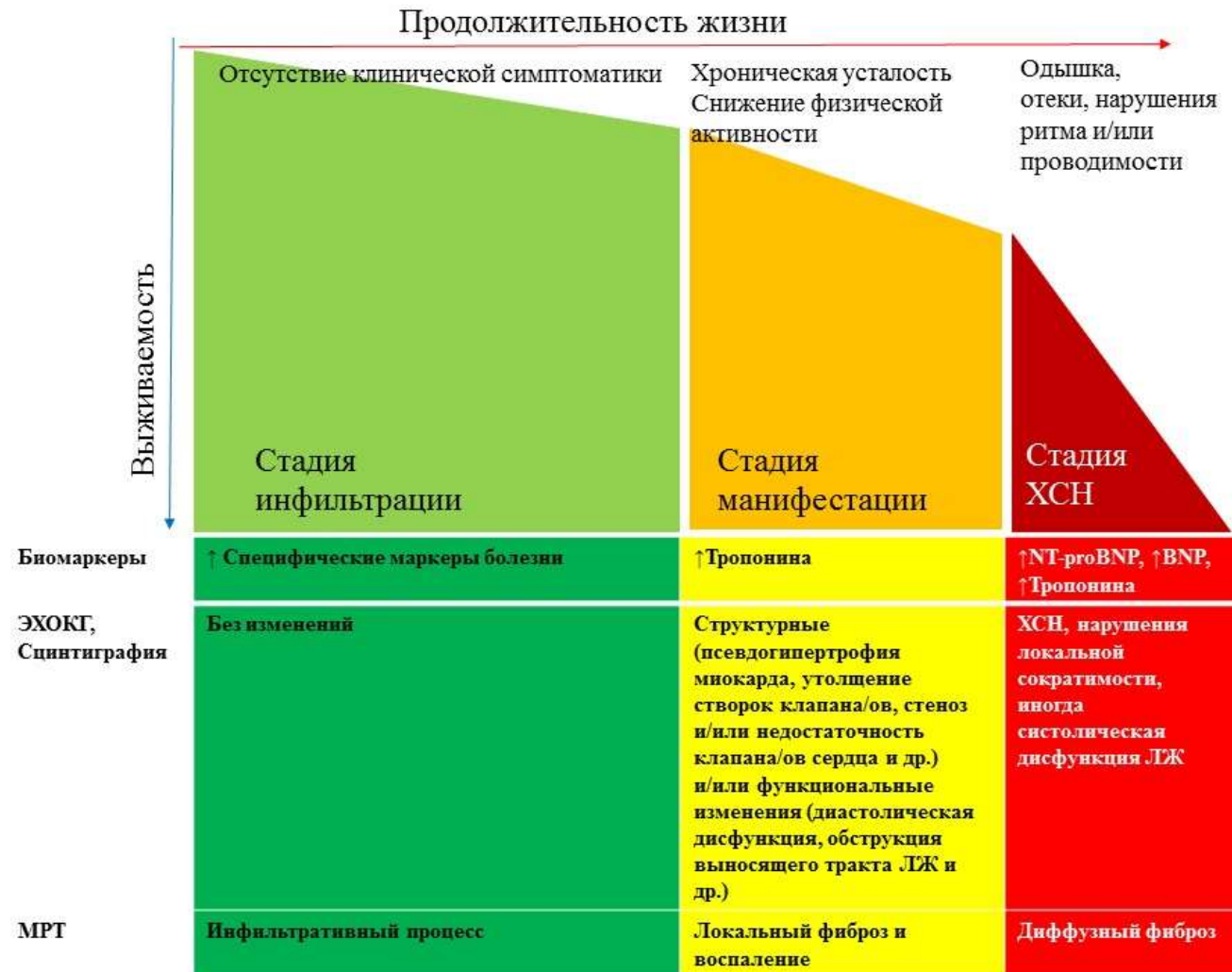


Рисунок 22. Предлагаемое стадирование поражения сердца у больных с ИЗС

2 стадия (манифестации) — стадия структурных (псевдогипертрофия миокарда, утолщение створок клапанов, клапанные пороки, дилатация камер сердца и др.) и функциональных изменений сердца: (диастолическая дисфункция, обструкция ВОЛЖ и др.). Выявляются изменения при ЭХОКГ, МРТ, DPD-сцинтиграфии и др. Кроме того, инфильтративный процесс может быть косвенно выявлен по патологически повышенному уровню тропонина I. Клинически это может проявляться необъяснимой хронической усталостью, снижением физической активности. Клиническая картина ХСН не характерна, уровень натрийуретических пептидов в крови в пределах нормы.

3 стадия – стадия ХСН. Характеризуется фиброзом от локального до диффузного. При ЭХОКГ более выражены структурные и функциональные аномалии сердца, в т.ч. псевдогипертрофия и/или дилатация с нарушением локальной сократимости (4). Повышаются уровни тропонина и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Клинически выявляется одышка, нарушения ритма и проводимости, в ряде случаев требующие постановки электрокардиостимулятора или имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Понимание и выявление трех стадий поражения сердца у пациентов с ИЗС важно для корректного лечения. В контексте ферментозаместительной терапии (ФЗТ) ответ на лечение может быть связан со стадией, на которой был назначен препарат. Описанные патологические процессы могут стать терапевтическими мишенями в будущем.

К примеру, согласно классификации ИЗС MORAL-STAGE, S_{1-0-0} обозначает первую стадию ИЗС (стадия инфильтрации), ХСН отсутствует; $S_{3-IIA-II}$ обозначает третья стадия ИЗС (стадия ХСН), стадия ХСН IIA по В.Х.Василенко и Н.Д.Стражеско, ХСН II ФК по NYHA (Рисунок 22).

T (treatment) - лечение

Буква «Т» – обозначает тип проводимого лечения, T_0 указывает на то, что пациент до текущего обращения не лечился, T_S - проводилась симптоматическая терапия (лечение ХСН, аритмии), можно указать конкретный метод лечения: $T_{S[HF]}$ – лечение ХСН, $T_{S[ICD]}$ – имплантация кардиовертера-дефибриллятора, $T_{S[PM]}$

– имплантация постоянного электрокардиостимулятора, $T_{S[CRT-D]}$, $T_{S[CRT-P]}$ – сердечная ресинхронизирующая терапия, T_p – патогенетическая терапия, после чего можно указать конкретное лекарство.

A (type of arrhythmia, conduction disturbance) – тип аритмии, нарушение проводимости. Буква «А» показывает, какой тип аритмии возникает у больного, A_0 – нет аритмии, A_{Af} – фибрилляция предсердий, A_{VT} – желудочковая тахикардия, и др., возможно сочетание как A_{Af+VT} – фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия, A_{AVRT} – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, A_{LBBB} – блокада левой ножки пучка Гиса.

G (Genetic) - тип наследования

Буква «G» описывает тип наследования, установленный клинически на основе анализа родословной и генетического тестирования: аутосомно-доминантный (G_{AD}), аутосомно-рецессивный (G_{AR}), X-сцепленный (G_{XL}), X-сцепленный рецессивный (G_{XLR}) или доминантный (G_{XLD}) и др. Пациенты, имеющие фенотипически спорадическое заболевание (G_S). Также можно указать неизвестный семейный анамнез (G_u) и семейный анамнез, не исследованный до настоящего времени (G_0).

E (Etiology) - этиология

Обозначение «E» включает описание двух ключевых моментов. Во-первых, свидетельствует о генетической (E_G) или негенетической природе ИЗС. При неидентифицированной причине обозначают E_N . Во-вторых, ведет за собой обозначение точной этиологии. Например, указание мутации конкретного гена рядом с E_G или указание причины основного заболевания при негенетических ИЗС. Строчные буквы (например, E_{G-attr} , E_{al}) описывают подозрительный случай без генетического/морфологического подтверждения. Например, в случае семейного амилоидоза ($E_{G-ATTR [p.Val122Ile]}$), болезни Фабри ($E_{G-GLA [p.Trp340X]}$), атаксии Фридрейха (E_{G-FXN}).

Цветовой код, присвоенный каждому варианту, может предоставить информацию о потенциальной роли идентифицированного варианта: влияет на функцию или вероятно влияет на функцию (красный), влияние неизвестно

(желтый), не влияет на функцию (зеленый). E_{G-NA} указывает на недоступность генетического теста.

При ненаследственных ИЗС этиология может быть описана как саркоидоз (E_S), ненаследуемый амилоидоз (E_{AL}, E_{AA}, и др), вторичный гемохроматоз при талласемии (E_{H-T}), оксалоз (E_O).

3.6. Клинические примеры

Случай 1

Пациент Г., 67 лет, рост 168 см, вес 50 кг. При поступлении в стационар артериальное давление (АД) 140/90 мм рт.ст., ЧСС 58 ударов/мин. Из анамнеза известно, что в возрасте 61 года на фоне сильного стресса у больного произошло снижение массы тела на 20 кг без явной причины. Через 1 год впервые выявились невротические симптомы: симметричное онемение и слабость конечностей, грубый, симметричный, дистальный, вялый тетрапарез, невозможность стоять на носках и на пятках; диагностирована полинейропатия.

При обследовании: на ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 58 ударов в мин., отклонение электрической оси сердца вправо, низкий вольтаж комплексов QRS в прекардиальных отведениях. По данным ЭХОКГ была выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ без обструкции ВОЛЖ, максимальный градиент давления в ВОЛЖ 9 мм рт.ст., утолщение стенки ЛЖ до 2,9 см, сохраненная фракция выброса ЛЖ (63,7%), дилатация левого предсердия (индекс объема: 45,7 мл/м², диаметр ЛП в парастернальной позиции по длинной оси 45 мм), диастолическая дисфункция 1 типа, небольшой гидроперикард. По данным ХМ ЭКГ зарегистрировано 3 эпизода неустойчивой тахикардии с широкими комплексами QRS, самый длительный эпизод - 8 комплексов с частотой 201 в минуту, 2 эпизода элевации сегмента ST до 0,2 мВ по III каналу (Рисунок 23). В биохимическом анализе крови креатинин 119 мкмоль/л, NT-proBNP 2300 пг/мл. Установлен диагноз ХСН IIА, III ФК по NYHA.

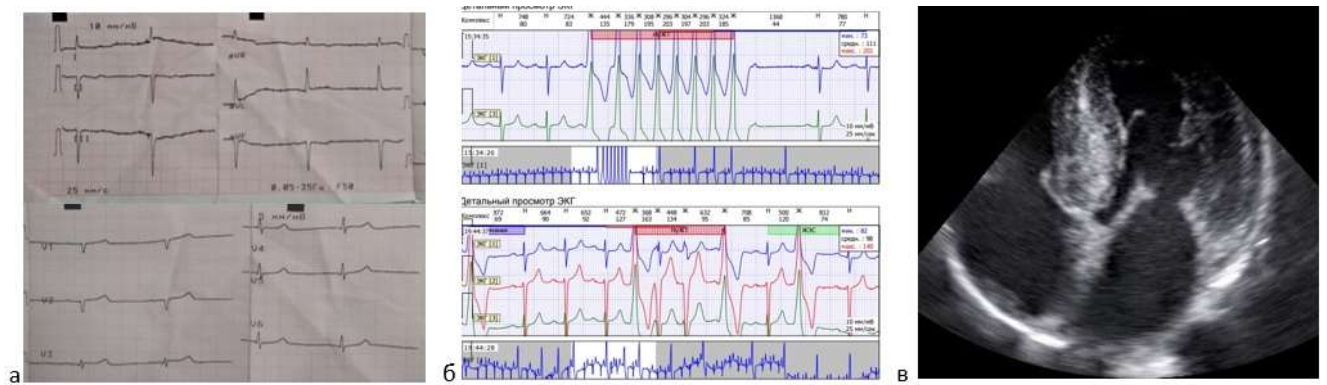


Рисунок 23. Инструментальные данные пациента с ATTR-амилоидозом: а) ЭКГ - ритм синусовый, ЧСС 58 ударов в мин, отклонение электрической оси сердца вправо, низкий вольтаж комплексов QRS в прекардиальных отведениях; б) ХМ ЭКГ - неустойчивая тахикардия с широкими комплексами QRS (8 комплексов) и полиморфные ЖЭС; в) concentric hypertrophy of the left ventricle, dilatation of the atria, speckled myocardium, thickening of the mitral and tricuspid valves, small pericardial effusion.

При дообследовании выявлена макроглоссия с отпечатками зубов по краям языка, гепатомегалия, спленомегалия, амилоидное поражение нервной системы, кожи, органов желудочно-кишечного тракта (Рисунок 24)



Рисунок 24. Макроглоссия, отпечатки зубов по краям языка (а) и ревматоидоподобная кисть: ульнарная девиация, атрофия межкостных мышц кисти, деформации по типу «пуговичной петли» (IV, V пальцев кисти) (б) у пациента с ATTR-амилоидозом

При молекулярно-генетическом анализе всей кодирующей последовательности и областей экзонно-интронных соединений гена TTR,

ответственного за развитие наследственного ATTR-амилоидоза, в экзоне 2 гена TTR выявлен патогенный вариант c.148G>A (p.Val50Met, p.V50M; устаревшее название мутации – Val30Met) в гетерозиготном состоянии, в связи с чем диагностирован мутантный (наследственный) ATTR-амилоидоз.

Пациенту рекомендована длительная патогенетическая терапия тафамидисом (продолжительность лечения 6 мес). Консультация аритмолога для решения вопроса об ИКД.

В возрасте 68 лет при повторном исследовании на фоне ухудшения состояния был выявлен асцит, двусторонний гидроторакс.

Пациент умер в возрасте 69 лет.

По классификации MORAL-STAGE, мы можем описать больного следующим образом:

Морфо-функциональный фенотип (М) как ГКМП, на ЭКГ низкий вольтаж: $M_{H[LR]}$

У больного присутствует поражение сердца, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, почек: $O_{H+N+G+Li+Sp+K}$

По шкале HCM risk SCD 5-летний риск ВСС пациента равен 3,78%, по шкале MAGGIC 3-летний риск смертности при ХСН равен 42,7%: $R_{SCD} 3.78, HF 42.7$

Возраст дебюта болезни был 61 год, возраст старта патогенетической терапии - 67 лет: A_{61-67}

Для ATTR-амилоидоза, отложение амилоида в ткани миокарда и других органов происходит внеклеточно: L_O

У больного ХСН IIА, III ФК, NT-proBNP 2300 пг/мл, что соответствует третьей стадии ИЗС: $S_{3-IIA-III}$

Пациент получает длительную патогенетическую терапию (тафамидис 20 мг 1 раз в день): $T_{P-tafamidis}$

По результатам ХМ ЭКГ, НуЖТ была зарегистрирована: A_{VT}

Генетический тип ATTR-амилоидоз является аутосомно-доминантным заболеванием: G_{AD}

При молекулярно-генетическом анализе в экзоне 2 гена транстиретины

выявлен патогенный вариант с.148G>A (p.Val50Met): E_{G-ATTR} [p.Val50Met]

В целом, пациента классифицировали таким образом

M_{H[↓R]} O_{H+N+G+Li+Sp+K}R_{SCD 3.78, HF 42.7}A₆₁₋₀L_O – S_{3-IIA-III}T_{P-tafamidis}A_{VT}G_{AD}E_{G-ATTR}
[p.Val50Met]

Случай 2.

Пациентку Н. 63 года, рост 158 см, вес 80 кг. При поступлении в стационар АД 120/70 мм рт.ст., ЧСС 70 ударов/мин. С 58 лет начали беспокоить парестезии и нарастающая слабость в дистальных отделах нижних конечностей, затрудняющая ходьбу. Курение, злоупотребление алкоголем, аллергические реакции в анамнезе отрицает. ИМ, инсульт, СД, АГ, заболевания легких отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечены только детские инфекции. Первоначально симптомы рассматривались как проявление дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника, выполнена декомпрессионная ламинэктомия в возрасте 62 лет.

В связи с сохранением симптоматики после оперативного лечения направлена в неврологический центр. В неврологическом статусе присутствовали признаки нижнего, периферического, преимущественно дистального парапареза (нарушение походки по типу «степпаж», атрофические изменения, снижение тонуса и силы мышц до 4 баллов в проксимальной и до 3 баллов в дистальной мускулатуре нижних конечностей), чувствительные нарушения по полиневральному типу (симметричная поверхностная и глубокая гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей, угнетение глубоких рефлексов, выраженный атактический синдром с сенситивным компонентом). На основании клинических данных и результатов электронейромиографического обследования, в возрасте 60 лет установлен диагноз аксональной сенсомоторной полиневропатии.

При генетическом тестировании у пациентки, а также ее старшей сестры, сына и дочери в исследуемом по методу секвенирования по Сэнгеру образце ДНК был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в четвертом экзоне гена TTR (Chr18: 29178562, rs148538950, NM_000371.3:c.G368A;p. Arg123His) в

гетерозиготном состоянии (Рисунок 25).

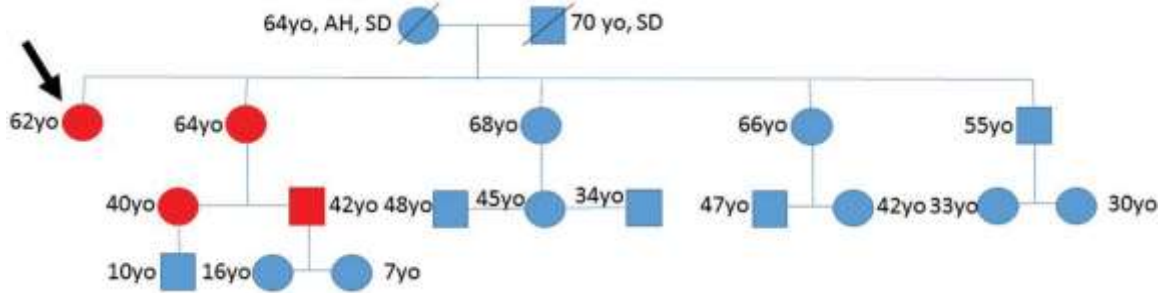


Рисунок 25. Родословная пациентки. Кружком обозначены женщины, квадратом — мужчины. Красным цветом показаны члены семьи с выявленной мутацией, голубым — необследованные (обследование запланировано). Цифрами указан возраст. АГ — артериальная гипертензия, ВС — внезапная смерть

Результаты гистологического исследования: в биоптатах подкожной жировой клетчатки живота, выявлены микродепозиты амилоида, grade CR 1+.

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 68 ударов/мин, нормальное направление электрической оси сердца и нормальный вольтаж комплексов QRS, патологический зубец q в III отведении (Рисунок 26).



Рисунок 26. ЭКГ пациентки

При ХМ ЭКГ основной ритм синусовый; зарегистрирована неустойчивая НЖТ из трех комплексов и эпизоды депрессии сегмента ST до -0,12 мВ продолжительностью 78 сек.

По результатам суточного мониторингирования АД: среднее САД 115 и 112 мм

рт.ст., среднее ДАД 75 и 73 мм рт.ст. в дневные и ночные часы, соответственно, степень ночного снижения САД – 2%, ДАД – 3% (нондиппер).

Общий анализ крови: концентрация гемоглобина 127 г/л, количество эритроцитов $4,45 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов $303 \times 10^9/л$, лейкоцитов $6,7 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 12 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 67 г/л, альбумин 42 г/л, креатинин 58 мкмоль/л, С-реактивный белок 0,9 мг/л, D-димер 152 нг/мл, NT-proBNP 1270 пг/мл.

Общий анализ мочи: белок, глюкоза не выявлены. Ультразвуковое исследование почек: диффузные изменения паренхимы обеих почек, киста почечного синуса левой почки.

При ЭХОКГ выявлено концентрическое утолщение стенки ЛЖ с Тмжп 13,8 мм, Тзс 13,8 мм, сохраненной ФВ ЛЖ (55%), дилатацией ЛП (46 мм, 62 мл), легочной гипертензией (систолическое давление легочной артерии = 38 мм рт.ст.) и диастолической дисфункцией типа 1 (поток E/A= 0,76), митральной регургитацией 2-ой степени, трикуспидальной регургитацией 2-ой степени, легочной регургитацией 1-ой степени, обструкции ВОЛЖ не выявлено (пиковой градиента давления ВОЛЖ 13 мм рт.ст.).

У пациентки с транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатией была диагностирована симптоматическая концентрическая сердечная псевдогипертрофия. Ей было рекомендовано начать специфическую антиамилоидную терапию – тафамидис (к настоящему времени продолжительность лечения 1 год).

По классификации MORAL-STAGE мы можем описать больную следующим образом:

Морфо-функциональный фенотип (М) как ранняя стадия поражения сердца до формирования фенотипа (тенденция к ГКМП), на ЭКГ патологический зубец q в III отведении : $M_{E(H)[Q]}$

У больной присутствует поражение сердца и нервной системы: O_{H+N}

По шкале HCM risk SCD 5-летний риск смертности пациентки равен 2,79%, по шкале MAGGIC 3-летний риск смертности равен 10,2%: $R_{SCD} 2.79$, HF 10.2

Возраст дебюта болезни был 58 лет, возраст старта патогенетической терапии – 62 лет: A_{58-62}

Для ATTR-амилоидоза, отложение амилоида в ткани миокарда и других органов происходит внеклеточно: L_O

У больной нет жалоб. Присутствует бессимптомное поражение сердца, ФВ ЛЖ 55%, ХСН I, I ФК, NT-proBNP 1270 пг/мл, что соответствует третьей стадии ИЗС: S_{3-I-I}

Пациентке назначили длительную патогенетическую терапию - тафамидис 20 мг 1 раз в день: $T_{P-tafamidis}$

По результатам ХМ ЭКГ, была зарегистрирована неустойчивая НЖТ: A_{SVT}

Пациентка является членом семьи с наследственным ATTR-амилоидозом: аутосомно-доминантный тип наследования G_{AD}

При молекулярно-генетическом анализе в четвертом экзоне гена TTR выявлен патогенный вариант с.368G>A (p. Arg123His): $E_{G-ATTR [p. Arg123His]}$

В целом, пациентку классифицировали таким образом

$M_{E(H)[Q]} O_{H+N} R_{SCD 2.79, HF 10.2} A_{58-62} L_O - S_{3-I-I} T_{P-tafamidis} A_{SVT} G_{AD} E_{G-ATTR [p. Arg123His]}$

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение ИЗС становится все более актуальным по нескольким причинам. Хотя ранее ИЗС считались редкими, доказано, что использование современных методов диагностики связано с ростом распространенности ИЗС. В последние годы данную группу патологий все чаще признают причиной ХСН и смертности [21, 22, 49, 152]. Кроме того, современные исследования новых препаратов [22, 76, 106, 134] выявили терапевтические мишени, способные модифицировать естественное течение болезней. При отсутствии лечения и при наличии ХСН прогноз считается неблагоприятным, но современные методы терапии могут перевести болезнь в длительную ремиссию и значительно продлить жизнь [76, 86, 106].

4.1. Распространенность ИЗС

Эпидемиология ИЗС в зависимости от нозологии значительно варьируется. По данным нашего исследования амилоидоз является самой частой этиологией ИЗС в настоящее время. За период с 2008 по 2019 год системный амилоидоз был диагностирован с частотой 12,6/100000 госпитализированных, особенно высок этот показатель был в 2019 году – 53/100 тысяч госпитализированных (530/1 млн в год) [15].

Для сравнения частота диагностики болезни Фабри в Москве и Московской области до настоящего времени составила 2/1 млн населения. Другие инфильтративные заболевания обнаружены в единичных случаях. Поэтому при подозрении на ИЗС в первую очередь необходим скрининг на амилоидоз.

Выделение групп пациентов с высоким риском наличия ИЗС и своевременное проведение им скрининга могут повышать частоту диагностики ИЗС. По результатам генетического исследования пациентам с наличием клинических маркеров ИЗС (утолщением стенки ЛЖ ≥ 12 мм и наличие ≥ 1 ключа диагностики) ATTR-амилоидоз наследственного типа был выявлен у каждого 11-го пациента.

Поражение сердца является одним из доминирующих проявлений у больных системным амилоидозом, болезнью Фабри, при носительстве мутантного гена,

относительно реже у пациентов с саркоидозом. В нашем исследовании на аутопсии у 100% больных с системным амилоидозом были выявлены амилоидные депозиты в сердце [15]. Среди 7 больных с мукополисахаридозами, частота поражения сердца составила 100%. Поражение сердца встречается у носителей всех типов (при наличии), кроме мукополисахаридоза III типа, его частота среди 26 носителей мутантного гена мукополисахаридоза была 96,2%. Среди 35 пациентов с ферментативным и генетическим подтверждением болезни Фабри поражение сердца было выявлено у 25 (71,4%) пациентов.

Саркоидоз сердца был выявлен у 2 из 29 пациентов с морфологическим подтверждением саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов. Его частота диагностики составила 6,9%, которая была ниже, чем при других инфильтративных заболеваниях, но сопоставима с данными международных референсных центров (Таблица 2).

В рамках нашего исследования эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (АНЦА-ассоциированный васкулит) был выявлен в одном случае. У данного пациента было поражение сердца с развитием фенотипа дилатационной КМП, ХСНнФВ и поражением органов желудочно-кишечного тракта.

Результаты настоящего исследования показали, что частота диагностики ИЗС может не в полной мере отражать их распространенность. Высокая частота ИЗС у больных с амилоидозом, болезнью Фабри и у носительства мутантного гена мукополисахаридоза свидетельствует о необходимости частого обследования сердечно-сосудистой системы в этих группах пациентов для своевременного выявления и коррекции терапии. В то же время необходимо также проводить скрининг ИЗС, в первую очередь амилоидоза, мукополисахаридоза, болезни Фабри у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы, особенно при наличии характерных клинических признаков.

4.2. Диагностика ИЗС

Диагностика ИЗС остается ключевой проблемой. ИЗС может симулировать многие другие, гораздо более часто встречающиеся заболевания сердца. Настороженность врачей в отношении ИЗС недостаточна из-за стертой

клинической картины и существования альтернативных объяснений многих симптомов. Поскольку прогноз и терапевтические возможности сильно различаются для ИЗС и других нозологий, дифференциация ИЗС и иных причин утолщения стенки ЛЖ всегда представляла серьезную проблему в клинической практике.

Хотя инвазивная оценка эндомикардиальной биопсии является важным исследованием для подтверждения инфильтративных процессов в сердце, иногда выполнить эту процедуру сложно из-за риска осложнений и нестабильного состояния больных ИЗС. Таким образом, сочетание клинических признаков, ЭКГ, ЭХОКГ и биомаркеров часто помогает в диагностике ИЗС.

ЭКГ в диагностике ИЗС

В текущем исследовании наблюдались электрокардиографические различия между различными ИЗС, между ИЗС и группой ГЛЖ без ИЗС.

Аритмии и нарушение проводимости

Наши результаты согласуются с предыдущими наблюдениями высокой частотой аритмий и нарушений проводимости у пациентов с ИЗС [37, 59]. Одна из форм ФП имела место в 38% случаев при системном амилоидозе, в 28% при болезни Фабри. Это значительно превышает частоту выявления ФП в общей популяции, которая составляет 0,1% в возрасте до 55 лет, 5,8% в возрасте 70-79 лет и 9% в возрасте >80 лет [104]. Частота выявления ФП в нашей когорте была сопоставима с результатами предыдущих исследований, при которых частота выявления ФП составила 20-69% .[71, 91]. Нарушения проводимости были выявлены в 57,5% случаев при системном амилоидозе, в 52% случаев при болезни Фабри, в 78,1% при носительстве мутантного гена мукополисахаридоза. Нарушения ритма (ФП) и проводимости (особенно АВ блокада и блокада ножек пучка Гиса) являются частыми проявлениями поражения сердца при разных ИЗС (в т.ч. при амилоидозе, болезни Фабри и мукополисахаридозах). Они представляют собой общие информативные клинические маркеры ИЗС. При выявлении которых необходим скрининг на ИЗС.

Кроме того, в нашем исследовании ЖТ была выявлена у 24,2% случаев при

амилоидозе и у 16% случаев при болезни Фабри. Высокая частота жизнеопасной формы аритмии среди пациентов с разными ИЗС подчеркивает необходимость исключения их наличия при выявлении ЖТ неясной этиологии. Однако ЖТ у всех случаев была зарегистрирована в поздней стадии болезни, поэтому она не является информативным признаком ИЗС для скрининга, но может быть предиктором внезапной смерти вместе с куплетами ЖЭС, что было доказано в предыдущих исследованиях [29, 73, 93, 119, 129, 176].

При болезни Фабри в отличие от других ИЗС и ГЛЖ другой этиологии отмечена высокая частота синусовой брадикардии (40%) и укороченного интервала PQ (24%). Такие признаки являются проявлениями извращения электрической активности миокарда в синусовом узле и проводящей системе сердца у больных с болезнью Фабри вследствие инфильтративного процесса.

Утолщение стенки ЛЖ и изменения на ЭКГ при ИЗС

Диагностические критерии ЭКГ для гипертрофии ЛЖ были описаны в рекомендациях по стандартизации и интерпретации ЭКГ [41]. Измерение напряжения QRS чаще всего используется для диагностики гипертрофии ЛЖ; широко используются критерии Соколова-Лайона. Кроме того, в качестве вспомогательных критериев также используются (а) увеличение продолжительности комплекса QRS, (б) преобладание блокады ножки пучка Гиса, (в) удлиненный интервал QT и (д) аномалия ST-T [41]. В нашем исследовании ЭКГ-критерии ГЛЖ были выявлены у 40% пациентов с поражением сердца при болезни Фабри, однако в отличие от ГЛЖ, обусловленной другими причинами, болезнь Фабри часто имеет укороченный интервал PQ (24%) и может сопровождаться синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (8%). Было отмечено, что низкий вольтаж комплексов QRS не был обнаружен ни у одного пациента с болезнью Фабри, следовательно при наличии низкого вольтажа комплексов QRS можно исключить диагноз болезни Фабри. Таким образом, у пациентов с болезнью Фабри в отличие от амилоидоза, мукополисахаридозов и ГЛЖ по другой причине инфильтративный процесс в сердце приводит к утолщению стенки ЛЖ с сохранением и одновременно извращением электрической

активности миокарда.

Напротив, при амилоидозе на ЭКГ отмечаются низкий вольтаж комплексов QRS (56%) и недостаточный прирост зубца R (44%), несмотря на выраженное утолщение стенки ЛЖ при ЭХОКГ [69, 206]. В настоящем исследовании более высокая частота недостаточного прироста зубца R наблюдалась в группе амилоидоза. Roberts W. и соавт. сообщили, что ни у одного из их пациентов с амилоидозом не было электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ в последние три месяца их жизни, но у некоторых эта особенность проявлялась за год или раньше до смерти [167]. Следовательно, амплитуда комплексов QRS на ЭКГ может отражать процесс амилоидной инфильтрации миокарда, а наличие низкого вольтажа комплексов QRS в отведениях от конечностей на ЭКГ может быть сигналом поздней стадии амилоидоза сердца.

Присутствие низковольтажных комплексов QRS на ЭКГ давно считалось специфичным признаком амилоидоза сердца, однако его частота выявления в значительной степени зависит от метода его определения. Поэтому чрезвычайно важно уточнить метод, используемый для определения наличия низковольтажных комплексов QRS. В текущем исследовании низковольтажные комплексы QRS, определяемые как амплитуда QRS < 5 мм в отведениях от конечностей, были идентифицированы у 54,5% пациентов с амилоидозом. При использовании данного подхода наличие низкого вольтажа обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

При анализе различия вычислений вольтажа QRS, либо путем добавления соответствующих высот Q, R и S, каждая из которых принимается как абсолютное значение в мВ, или путем измерения общей амплитуды всего комплекса QRS от его надгрудного до зенитного, выявили, что два метода были полностью взаимозаменяемы. В следствие этого факта, мы выбрали измерение амплитуды комплекса QRS, как более простой метод. Взятое нами пороговое значение суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей ≤ 30 мм имело чувствительность 63,6% и специфичность 66,7% при идентификации пациентов с амилоидозом сердца из группы больных с утолщением стенки ЛЖ. Согласно анализу ROC

кривой, диагностическая эффективность индекса Соколова-Лайона $<1,85$ мВ дает чувствительность 69,7% и специфичность 76,7%. Таким образом, амплитуда комплексов QRS в отведениях от конечностей ≤ 30 мм и/или индекс Соколова-Лайона $<1,85$ мВ представляют собой важные ЭКГ признаки в диагностике амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ. Следует отметить, что пороговое значение индекса Соколова-Лайона у этих пациентов выше, чем указанное в литературе для определения низкого вольтажа комплексов QRS, т. е. 1,5 мВ.

Низкий вольтаж комплексов QRS может присутствовать и при других состояниях, а также у пациентов без поражения сердца. Большой перикардальный выпот, ожирение, эмфизема легких и т.д. также могут вызывать подобные электрокардиографические изменения, не связанные с отложением амилоида. Однако с точки зрения клинициста важно отметить, что простая и широко доступная ЭКГ в 12 отведениях, показывающая низкую амплитуду комплексов QRS в отведениях от конечностей и низкий индекс Соколова-Лайона может быть важным клиническим маркером амилоидоза, особенно когда он связан с необъяснимым увеличением массы ЛЖ.

Патологический зубец Q при ИЗС

Патологический зубец Q был выявлен в 78,1% случаев носительства мутантного гена мукополисахаридоза и в 12% случаев при болезни Фабри, при этом в анамнезе у них не было ИМ. Высокой частотой выявления зубца Q в группе мукополисахаридозов в молодом возрасте (<40 лет) отличается группа таких пациентов от других ИЗС и ГЛЖ иной этиологии. Патологический зубец Q также выявлен при амилоидозе в 60,6% случаев, но в анамнезе у них был ИМ или ПИКС, и их возраст был старше 50 лет. Патологический зубец Q указывает на наличие зоны электрически неактивной ткани в миокарде. При ИЗС кроме постинфарктного рубца, причины формирования патологического зубца Q на ЭКГ являются накопление в сердце инородных электро-неактивных субстанций и, вследствие этого, развития фиброза миокарда.

Вариабельность сердечного ритма

Долгосрочный мониторинг ВСР может быть полезным инструментом для того, чтобы отличить амилоидоз от других этиологий утолщения стенки ЛЖ при терапевтических исследованиях или для оценки прогрессирования заболевания.

ВСР относится к повторяющимся изменениям интервалов RR, характерным для сбалансированного механизма контроля сердечной деятельности. Анализ компонентов ВСР был предложен в качестве неинвазивного метода оценки баланса симпатических и парасимпатических (а именно блуждающего нерва) влияний на сердечную деятельность. SDNNi и SDANNi отражают глобальные влияния на ЧСС без указания конкретных симпатических или вагусных влияний. На pNN50 и rMSSD влияют преимущественно различия в соседних интервалах RR, и поэтому считается, что они лучше всего представляют парасимпатический компонент ВСР.

Сообщалось, что аномальная ВСР связана с вегетативной дисфункцией сердца и увеличением риска ухудшения течения ХСН и сердечной смерти [181]. Оценка параметров ВСР несет важную прогностическую информацию у пациентов с ХСН [181]. При амилоидозе анализ параметров ВСР также был полезен для прогнозирования неблагоприятных исходов, а SDNN ≤ 50 мс достоверно ассоциировался со смертностью при AL-амилоидозе сердца [165]. В настоящем исследовании в отличие от групп мукополисахаридозов и ГЛЖ без ИЗС, у пациентов с амилоидозом было обнаружено значительное снижение параметров ВСР. По результате ROC-анализа показатели SDANNi < 105 мс (AUC: 0,943), ЦИ $< 1,185$ (AUC: 0,944), TINN $< 511,7$ мс (AUC: 0,844) обладают высокой чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ. Наши результаты указывают на значительную вегетативную дисфункцию и вегетативную денервацию сердца при амилоидозе.

При истинной гипертрофии ЛЖ знания о прогностической значимости параметров ВСР остаются ограниченными и противоречивыми. Предыдущие исследования сообщали об увеличении и снижении активности симпатического

нерва при ГКМП с использованием параметров ВСП [26, 80]. В текущем исследовании снижения параметров ВСП не наблюдалось (или, по крайней мере, наблюдалось в меньшей степени) в группе мукополисахаридозов и в группе ГЛЖ без ИЗС. Возможные причины этого результата следующие: (а) пациенты в группе мукополисахаридоза в основном были более молодые и (б) в группе ГЛЖ без ИЗС активность симпатического нерва была менее нарушена. Сообщалось, что параметры ВСП имеют отрицательную корреляцию со старением [27].

ВСП у больных амилоидозом на относительно ранней стадии была заметно снижена. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что значительная вегетативная дисфункция характерна для амилоидоза. Оценка параметров ВСП может быть полезна для дифференциальной диагностики этиологии утолщения стенки ЛЖ.

ЭХОКГ в диагностике ИЗС

Утолщение стенки ЛЖ

Наиболее важным эхокардиографическим признаком, неспецифичным, но позволяющим заподозрить ИЗС является утолщение стенки ЛЖ. Согласно результату исследования Mohammed S. и соавт., утолщение стенки ЛЖ является частой находкой при ИЗС [146]. В данном исследовании утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм было выявлено в 95% случаев в группе амилоидоза, в 90,6% случаев в группе мукополисахаридоза; 80% случаев в группе болезни Фабри, выраженное утолщение стенки ЛЖ $\geq 1,5$ см - в 71,7% случаев в группе амилоидоза, в 56,3% случаев в группе мукополисахаридоза и в 56% случаев в группе болезни Фабри.

Тщательное обследование обычно исключает АГ и врожденные или клапанные пороки сердца как причину увеличения массы желудочков, однако ИЗС может остаться незамеченным, если не будут выполнены соответствующие диагностические тесты. В настоящем исследовании выявлено, что толщина стенки и размер полости ЛЖ у больных с амилоидозом не отличались от таковых у больных группы ГЛЖ без ИЗС. Однако медиана толщины стенки ЛЖ была больше у больных с ХСН по сравнению с больными без ХСН; кроме того, среди больных с ХСН III-IV ФК по NYHA утолщение стенки ЛЖ было более

значительным, чем у больных с I-II ФК по NYHA ($p < 0,05$). Тем более, Boldrini M. и соавт. [48] в недавней статье включили толщину стенки ЛЖ в диагностическую шкалу амилоидоза у больных с утолщением стенки ЛЖ и подтвердили диагностическую ценность толщины стенки и массы миокарда ЛЖ у больных с амилоидозом.

В нашем исследовании, в отличие от амилоидоза и болезни Фабри, асимметричное утолщение стенки ЛЖ является специфическим признаком поражения сердца в группе мукополисахаридозов. Видимо, что накопление ГАГ в миокарде происходит не равномерно, оно имеет мозаично-многоочаговый характер, более часто встречается в МЖП, папиллярных мышцах и верхушечной области ЛЖ. Тогда как, инфильтративный процесс в миокарде при амилоидозе и болезни Фабри был более равномерным, утолщение стенок сердца при таких заболеваниях имеет симметричный характер.

Утолщение стенки ЛЖ при ИЗС очень редко приводит к обструкции ВОЛЖ и развитию передне-систолического движения передней створки МК. В нашем исследовании такие признаки часто встречались у больных с ГКМП (58,5% и 50,7%, соответственно), единично у больных с болезнью Фабри (8% и 12%, соответственно) и вовсе не были выявлены у пациентов с амилоидозом, саркоидозом и при носительстве мутантного гена мукополисахаридоза. Описаны клинические случаи, когда у пациентов с амилоидозом сердца развивалось утолщение стенки ЛЖ с обструкцией ВОЛЖ и переднесистолическое движение передней створки МК [28]. Таким образом, обструкция ВОЛЖ и переднесистолическое движение передней створки МК у больных с утолщением стенки ЛЖ не характерны для ИЗС, но требует исключения болезни Фабри.

Поражение предсердий и клапанах при ИЗС

Аномальные субстанции при ИЗС (в т.ч. амилоид, гликофинголипиды и ГАГ) могут инфильтрировать любые сердечно-сосудистые структуры, в том числе МПП и клапаны сердца. При поражении створок клапана сердца, они выглядят плотным, утолщенным, иногда с бородавчатыми отложениями и «кальцинозом». Утолщение клапанов (утолщение створок МК ≥ 4 мм, утолщение створок АК $> 1,5$

мм) часто становится клиническим маркером, вызывающим подозрение на ИЗС. Утолщенный МК при ИЗС был выявлен у 84,8% случаев в группе амилоидоза и 87,5% случаев в группе мукополисахаридозов, 44% случаев в группе болезни Фабри. Утолщенный АК при ИЗС был выявлен у 72,7% случаев в группе амилоидоза и 34,4% случаев в группе мукополисахаридозов (Таблицы 8, 16). Клапанные изменения способствуют функциональным диастолическим и систолическим нарушениям [15, 177, 198]. В нашем исследовании подвижность клапанов обычно сохранялась, но были случаи со стенозом АК (при амилоидозе, мукополисахаридозе) и стенозом МК (при болезни Фабри).

Утолщение МПП, створок клапанов являются более специфическими параметрами ИЗС, но в практике их часто игнорируют из-за отсутствия стандартизированной меры измерений. В настоящем исследовании мы предложили конкретный метод измерения толщины МПП, створок клапанов. В результате мы выявили, что толщина МПП 8,4 (7,7-9,4) мм для группы амилоидоза против 6 (5,6-6,5) мм для группы ГЛЖ без ИЗС ($p < 0,001$), с пороговым значением $\geq 7,3$ мм обладает чувствительностью 81,8%, и специфичностью 100% (AUC 0,958; 95% ДИ 0,912–1,000; $p < 0,001$) для дифференциальной диагностики амилоидоза; утолщение МК обладает чувствительностью 84,8% и специфичностью 76,7% (AUC 0,856, 95% ДИ 0,757–0,956; $p < 0,001$) для дифференциальной диагностики амилоидоза.

Умеренное утолщение МК (> 5 мм) показало чувствительность 75% и специфичность 96,7% (AUC 0,871; 95% ДИ 0,775–0,966; $p < 0,001$) для группы мукополисахаридозов по сравнению с группой ГЛЖ без ИЗС. Пролапс МК в той же группе был выявлен в 40,6%. Пролапс и утолщение МК > 5 мм являются типичными признаками поражения сердца при носительстве мутантного гена мукополисахаридоза в отличие от ГЛЖ без ИЗС (Таблица 18).

Сопоставимо с результатами предыдущих исследований [103, 135, 154], в текущем исследовании в группе амилоидоза дилатация ЛП была значительно выше, чем в группе ГЛЖ без ИЗС (в качестве сравнительной группы). В частности, индексированный объем ЛП показал высокую чувствительность

84,8%, но низкую специфичность 53,3% (Таблица 17). Поэтому этот параметр можно использовать для скрининга, но он бесполезен для дифференциации амилоидоза от иных этиологий утолщения стенки ЛЖ. Таким образом, результаты Liu D. и соавт., согласно которым значение индексированного объема ЛП показал высокую специфичность для подтверждения амилоидоза по сравнению с ГКМП или гипертонической болезнью сердца, не были подтверждены в настоящей работе [135].

Аномально утолщенные клапаны и МПП, по-видимому, могут использоваться для разделения ИЗС и иных этиологий утолщения стенки ЛЖ. Есть предположение, что отложение инородных субстанций в створках клапанов с их утолщением является ключевым признаком наличия инфильтрации в сердце (иногда и единственным) [187], выраженность утолщения створок клапанов может стать мерой инфильтративного процесса. Поэтому измерение МПП и толщины створок клапанов следует проводить рутинно для ранней диагностики ИЗС.

Зернистость и повышенная эхогенность миокарда ЛЖ

Отложения инородных субстанций при фундаментальной (негармонической) визуализации вызывают характерный гиперрефлективный неоднородный вид, определяемый как «зернистый» утолщенный миокард с повышенной эхогенностью желудочков. Этот эхокардиографический признак хорошо известен как ключевой маркер в диагностике амилоидоза.

Зернистость миокарда может наблюдаться диффузно и равномерно или, иногда, локализоваться в определенных сегментах стенки желудочка. Наиболее распространенными областями с зернистостью миокарда являются МЖП или задняя стенка ЛЖ, тогда как верхушка не имеет косвенных признаков присутствия амилоидоза. Это специфическое распределение отражает локализованное отложение амилоидных фибрилл и оправдывает своеобразное сохранение сократительной функции верхушки желудочка до последней стадии заболевания [174].

Признаки повышенной эхогенности и зернистости миокарда исключают

ГКМП и с высокой вероятностью подтверждают диагноз амилоидоза. В настоящем исследовании было обнаружено, что важным предиктором амилоидоза является повышенная эхогенность и зернистость миокарда – один из признаков замещения ткани миокарда функционирующим неактивным депозитом амилоида, которая имеет высокую специфичность (96,7%). Однако низкая чувствительность (55,7%) и субъективный характер этого признака ограничивают его использование при скрининге на амилоидоз.

Следует отметить, что повышенная эхогенность и зернистость миокарда была выявлена также в группах болезни Фабри (12%) и мукополисахаридозов (34,4%). Тем более, она обладает высокой специфичностью (96,7%) в отличие групп мукополисахаридоза от ГЛЖ без ИЗС (Таблица 18).

Перикардальный выпот при ИЗС

Перикардальный выпот часто обнаруживается при ИЗС, особенно при амилоидозе (48,5%), он может быть выявлен при мукополисахаридозах и болезни Фабри, но намного реже (15,6% и 12%, соответственно). Количество жидкости обычно невелико, причина появления неизвестна, но, вероятно, связана с отложениями инородных субстанций в эпикардальном и перикардальном оболочках. Перикардальный выпот является типичным признаком амилоидоза сердца. По результатам логистической регрессии, перикардальный выпот вместе с возрастом, утолщением створок клапанного аппарата, артериальной гипотонией является независимым предиктором амилоидоза (Рисунок 9).

TDI в диагностике ИЗС

TDI измеряет продольную функцию миокарда посредством оценки смещения кольца в сторону верхушки желудочка в систолу и в сторону от нее в диастолу [144, 147]. TDI позволяет отличить утолщение миокарда при амилоидозе от утолщения при мукополисахаридозах и истинной гипертрофии при ГКМП и гипертоническом сердце. Миокардиальные профили систолической и диастолической кривых скорости, зарегистрированные из МЖП или латерального фиброзного кольца МК у пациентов с амилоидозом, значительно снижены, потому что амилоидная инфильтрация уменьшает продольное движение

миоцитов. Напротив, при истинной гипертрофии систолическая и диастолическая кривые скорости не нарушены. В нашем исследовании параметры TDI показали значительное уменьшение у пациентов с амилоидозом по сравнению с группами ГЛЖ без ИЗС и мукополисахаридозов, как для е латерального (6,2 против 13,4 и 14,5 см/с, $p < 0,001$), е медиального (5,6 против 11,5 и 13,1 см/с, $p < 0,001$), с латерального (5,8 против 9,2 и 9,6 см/с, $p < 0,001$), с медиального (6,2 против 8,7 и 9 см/с, $p < 0,001$), соответственно, что еще раз подтверждает эту теорию. При пороговом значении е латеральный $\leq 10,55$ см/с (AUC 0,856; 95% ДИ 0,751–0,960; $P < 0,001$) и е медиальный $< 8,39$ см/с (AUC 0,834; 95% ДИ 0,717–0,952; $P < 0,001$) обладают высокой чувствительностью (84,8%, 78,8%) и высокой специфичностью (76,7%, 86,7%), соответственно для дифференциации амилоидоза от иных этиологий утолщения стенки ЛЖ.

Проведена оценка значения признака «5-5-5» (s', e' и a' тканевые скорости < 5 см/с) в диагностике ИЗС. Признак выявлен у 7 (21,2%) больных с амилоидозом и не обнаружен у других групп. Признак обладает высокой специфичностью (100%), при выявлении которого необходимо проводить скрининг на амилоидоз. Однако, у признака «5-5-5» имеются некоторые ограничения. Во-первых, его выявили только у больных на поздних стадиях с ХСН, с выраженной диастолической дисфункцией, поэтому не является ключом ранней диагностики ИЗС. Во-вторых, признак нельзя использовать у больных с ФП, что наблюдалось у третьего пациента с амилоидозом в исследовании. Поэтому признак «5-5-5» не является ключом ранней диагностики ИЗС.

Результаты не показали статистической разницы между группой мукополисахаридозов и группой ГЛЖ без ИЗС по параметрам TDI. Как известно, параметры TDI зависят от некоторых факторов, одним из которых является возраст. В настоящем исследовании лица в группе мукополисахаридоза были значительно моложе (34 против 52 года, $p < 0,001$). В группе мукополисахаридозов была выше частота асимметричного утолщения стенки ЛЖ (75,9% против 41,4%, $p < 0,01$) и достоверно ниже средняя толщина МЖП, задней стенки (11 против 15,2 мм и 10,1 против 12 мм, соответственно, $p < 0,01$) без разницы в максимальной

толщине стенки ЛЖ (14 против 17,4 мм, $p > 0,05$). Выявлено, что в группе мукополисахаридозов были утолщены сосочковые мышцы, апикальные сегменты, боковой стенки ЛЖ и МЖП, а иногда и медиальный сегмент МЖП, но не было утолщение базального сегмента стенки ЛЖ. Мы предположили, что у больных с мукополисахаридозом ГАГ откладывается иначе, чем амилоид у больных с амилоидозом, по крайней мере в молодом возрасте ее инфильтрация не снижает продольного движения миоцитов.

Нарушение диастолической функции при ИЗС

Инфильтрация аномальной субстанции в интерстиции миокарда вызывает увеличение как толщины, так и жесткости стенки желудочка. Как следствие, диастолическое наполнение желудочков в ранней фазе быстрое и прерывистое.

Традиционно ИЗС (в т.ч. амилоидоз) считались «рестриктивной КМП», однако гемодинамическое наполнение показывает разные модели. Диастолическая дисфункция при ИЗС начинается с предсердий: снижение податливости предсердий из-за амилоидной инфильтрации увеличивает диастолическое давление в предсердиях. Следовательно, на наполнение предсердий и желудочков затрачивается меньшее время диастолы. Была обнаружена высокая распространенность митральной недостаточности при ИЗС [128]. Фактически, в нашем исследовании у 96,4% пациентов с амилоидозом, 100% носительства мутантного гена мукополисахаридоза и 68% пациентов с болезнью Фабри была обнаружена митральная регургитация. Увеличение предсердных объемов из-за митральной регургитации может значительно повысить раннее диастолическое предсердное давление. Как следствие, трансмитральный кровоток ускоряется.

Более серьезные диастолические паттерны обусловлены более выраженным процессом инфильтрации и большим повреждением клеток миокарда. Некоторые авторы предположили, что амилоидоз сердца на ранней стадии с толщиной стенки менее 15 мм демонстрирует аномальный паттерн релаксации, характеризующийся снижением отношения скорости раннего наполнения к скорости заполнения предсердий (отношение E/A), а также при далеко зашедшем

амилоидозе сердца, когда толщина стенки, равная 15 мм и более, показала возрастающее отношение E/A , что согласуется с рестриктивной физиологией [70]. Однако, текущее исследование не показало корреляции между диастолическим паттерном и толщиной стенки при амилоидозе: только у 26,8% пациентов с аномальным паттерном релаксации толщина стенки была менее 15 мм, в то время как у 26,3% пациентов с более выраженным паттерном толщина стенки была сопоставимой. Следовательно, даже у пациентов с легким или умеренным утолщением стенки ЛЖ может обнаружиться диастолический рестриктивный паттерн. Поэтому влияние процесса инфильтрации на сердце может быть неодинаковым у разных пациентов и, по-видимому, толщина стенки не является хорошим предиктором паттерна диастолической дисфункции.

Выявлено, в группах амилоидоза и мукополисахаридозов диастолическая дисфункция была более выраженной (II, III типы), чем в группе ГЛЖ без ИЗС (66,7 % и 21,9% против 10% соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что пациенты в группе мукополисахаридозов были намного моложе, следовательно, отложение ГАГ значительно нарушало диастолическую функцию в этой группе.

Выраженная диастолическая дисфункция (II, III типы) обладает высокой специфичностью 90% и умеренной чувствительностью 66,7% для дифференциальной диагностики амилоидоза сердца от ГЛЖ без ИЗС.

Отношение E/e' также показал себя как хороший маркер, позволяющий отличить амилоидоз от других этиологий утолщения стенки ЛЖ. С пороговым значением $>6,78$ отношение E/e' показало высокую чувствительность 90,9% и высокую специфичность 73,3% (AUC 0,871; 95% ДИ 0,781–0,961; $P < 0,001$) проявления амилоидоза в отличии от других этиологий утолщения стенки ЛЖ.

Параметры правых отделов сердца

Ранее было показано значение различных эхокардиографических параметров правых отделов сердца в диагностике амилоидоза [35, 153, 154]: значимыми в этом отношении были как параметры систолической функции ПЖ, так и размеры правого предсердия и ПЖ, поскольку эти параметры играют важную роль в диагностике заболевания.

Некоторые исследования выявляли систолическое поражение ПЖ, измеренное с помощью TAPSE или фракционной площади, по сравнению с контрольной группой с гипертрофией ЛЖ, пациентами с амилоидозом без поражения сердца или здоровой контрольной группой, а также оценивали прогностическое значение этих параметров [45, 48, 196]. Tjahjadi С. и соавт. определили, что TAPSE и показатели деформации свободной стенки ПЖ могут быть проявлениями ранних нарушений сердечной функции или стратифицировать риск смерти у пациентов с амилоидозом [196]. В нашем исследовании различия между группами амилоидоза и ГЛЖ без ИЗС по TAPSE 19 (15,4; 21,8) против 22 (19; 24,3) мм ($p < 0,01$), толщине стенки ПЖ 5,95 (4,58; 8) против 4 (3,6; 5,18) мм ($p < 0,01$) и индексе объема правого предсердия 37,1 (26,9; 44,8) против 24,7 (21,2; 34,8) мл/м² ($p < 0,05$) были достоверными. Это, по-видимому, подтверждает гипотезу о том, что вовлечение правых полостей является эхокардиографической находкой в пользу диагноза амилоидоза. Однако параметры правых отделов сердца (включая увеличенную толщину ПЖ, TAPSE, размер правого предсердия и ПЖ) обладали невысокой чувствительностью и специфичностью в отличии амилоидоза от других причин утолщения стенки ЛЖ.

Поражение правых отделов сердца в группе мукополисахаридозов и болезни Фабри обнаруживалось не часто. Утолщение стенки ПЖ было выявлено у 20% пациентов с болезнью Фабри и 15,6% носительства мутантного гена мукополисахаридоза. Разница может быть объяснена более молодым возрастом больных в этих группах по сравнению с группой амилоидоза (43 (32; 56) года при болезни Фабри и 34 (28; 39,5) года при мукополисахаридозе против 67,5 (51,5; 75,3) лет при амилоидозе), поэтому выраженность инфильтративного процесса в меньшей степени, чем при амилоидозе. Второе объяснение может заключаться в том, что различные инородные субстанции имеют разные тенденции и скорости к инфильтрации правых отделов сердца, и поэтому утолщение стенки ПЖ при болезни Фабри и мукополисахаридозе не характерно.

4.2.3. Индексы *MLi*, *MBc*

Утолщение стенки ЛЖ с низким вольтажом комплексов QRS или

увеличенная масса ЛЖ, непропорциональная электрокардиографическому вольтажу комплексов QRS, является ключевым признаком, отражающим инфильтративный процесс в миокарде. При ИЗС, вызванном внеклеточной инфильтрацией аномальных субстанций (при амилоидозе), увеличение массы ЛЖ не является эффективным увеличением количества или размера кардиомиоцитов. Это стало причиной диссоциации между данными ЭХОКГ и ЭКГ. Отношение массы к напряжению было суммировано Carrol J. и соавт. в 1982 году; они показали, что существует обратная корреляция между вольтажом и площадью поперечного сечения мышцы ЛЖ ($r = -0,79$) у больных амилоидозом. Кроме того, авторы продемонстрировали, что отношение напряжения к массе напрямую связано с худшими прогностическими результатами [55]. Однако этот параметр был сложен для использования в рутинной практике, поэтому по-прежнему актуален поиск иного параметра, способного заменить низкий вольтаж на ЭКГ на параметр с более высокой чувствительностью и специфичностью. В недавнем исследовании сообщалось, что высокое отношение ИММЛЖ к вольтажу комплексов QRS предсказывает неблагоприятный прогноз у пациентов с амилоидозом сердца и пациентов с ХСНсФВ [120, 189].

В данном исследовании использовали индексы MBc и MLi. При пороговом значении $>67,67 \text{ г/м}^2/\text{мВ}$ индекс MBc показал приемлемую чувствительность 69,7% и специфичность 70% (AUC 0,821; 95% ДИ 0,734–0,909; $P < 0,001$) для амилоидоза. При пороговом значении $\geq 4,38 \text{ г/м}^2/\text{мм}$ индекс MLi показал высокую чувствительность 75,8% и специфичность 83,3% (AUC 0,834; 95% ДИ 0,745–0,922; $P < 0,001$) для амилоидоза. Фактически индексы MBc и MLi имеет лучшую производительность, чем низкий вольтаж на ЭКГ отдельно. Эти индексы легко оценить в рутинной клинической практике.

Ожидается, что пациенты с БЛНПГ будут иметь более высокий вольтаж комплексов QRS по критериям Соколова-Лайона, а пациенты с БПНПГ будут иметь гораздо более низкий вольтаж комплексов QRS на основании отношения RS в прекардиальных отведениях, поэтому индекс MBc может быть не использован в качестве важного параметра при наличии блокады ножек пучка

Гиса. В связи с тем, индекс MLi следует использовать в качестве инструмента скрининга первой линии для диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ на ЭХОКГ и блокадой пучка Гиса на ЭКГ.

Биомаркеры повреждения сердца в диагностике ИЗС

В нашем исследовании уровень NT-proBNP были достоверно выше в группе амилоидоза, чем в группе ГЛЖ без ИЗС ($p < 0,05$, Таблица 15). Уровень NT-proBNP >125 пг/мл был выявлен у 20 (64,5%) пациентов с поражением сердца при амилоидозе. NT-proBNP является важным биомаркером для выявления повреждения сердца на ранней стадии у пациентов и носителей мутантного гена мукополисахаридоза. Повышение уровня NT-проBNP в сыворотке крови >125 пг/мл было выявлено у 3 из 7 больных с мукополисахаридозом и 9 из 25 носителей мутантного гена мукополисахаридоза. NT-proBNP является информативным клиническим маркером для скрининга на ИЗС.

В отличие от NT-proBNP уровни тропонина I и цистатина C не достоверно различались между группами амилоидоза и ГЛЖ без ИЗС. Их польза в дифференциальной диагностике причин утолщения стенки ЛЖ не была подтверждена в данном исследовании.

ХСН и ИЗС

ХСНсФВ является самым частым типом ХСН у пациентов с амилоидозом, болезнью Фабри и мукополисахаридозами в настоящем исследовании. При ИЗС ФВ ЛЖ сохраняется длительно и только в поздней стадии может наблюдаться снижение ФВ ЛЖ $<40\%$. Выше уже отмечено, что у пациентов с ИЗС была более выраженная диастолическая дисфункция, чаще выявлено повышение NT-proBNP >125 пг/мл. Гудкова А.Я. и соавт. показали, что значимая доля ATTR-амилоидоза существовала среди группы пациентов с ХСНсФВ [5]. Поэтому ХСНсФВ неясной этиологии является важным маркером ИЗС.

Возможно, в связи с тем, что в ряде клинических исследований в числе больных с ХСНсФВ могли оказаться больные с ИЗС, эффективность многих лекарственных препаратов не была доказана у пациентов с ХСНсФВ [1, 7]. В будущих протоколах и в реальной клинической практике у больных с ХСНсФВ и

рефрактерной к лечению ХСН обязательно необходимо исключать наличие ИЗС.

Ишемическая болезнь сердца и ИЗС

ИМ был указан в анамнезе у 19,5% пациентов с амилоидозом. Это превышает общую распространенность ИМ (9,5% мужчин и 2,7% женщин) в России в возрасте выше 55 лет [23]. На аутопсии депозиты амилоида в стенках интрамуральных коронарных артерий были обнаружены у 100% умерших пациентов. Результат настоящего исследования превосходит данный от Neben-Wittich M. и соавт. в 2005 году, где обструктивный интрамуральный коронарный амилоидоз имел место у 66% пациентов [149].

ИМ не наблюдали в анамнезе у пациентов с болезнью Фабри и мукополисахаридозом но псевдоинфарктный паттерн ЭКГ нередко регистрировали. Патологический зубец Q был выявлен в 78,1% случаев при мукополисахаридозе и в 12% случаев при болезни Фабри. Депрессия сегмента ST на ЭКГ была указана в 28% случаев при болезни Фабри. Поражение коронарных артерий и ишемия миокарда при ИЗС с одной стороны, усугубляют состояние больного, а с другой, затрудняют диагностику заболевания.

Прогрессирующее сужение просвета малых интрамуральных коронарных артерий, вызванное отложением аномальных субстанций (амилоида, ГАГ, гликофинголипидов) в их стенке, приводит к ишемии и повреждению миокарда [15]. Атеросклеротическое поражение мелких суженных интрамуральных коронарных артерий на фоне выраженной псевдогипертрофии ЛЖ создает предпосылки для развития ишемии и ИМ у пациентов с ИЗС. В связи с этим необходимо учитывать, что наличие ИМ/ПИКС в анамнезе и ЭХОКГ-картина нарушений локальной сократимости ЛЖ не исключают наличие у больного ИЗС [15], особенно если эти факторы сопровождаются незначительным стенозом коронарных сосудов по данным коронароангиографии. Наоборот, «ИМ на ногах», ПИКС неизвестной давности могут стать даже ключевыми факторами для скрининга на ИЗС, в первую очередь, на амилоидоз.

Артериальная гипертензия и ИЗС

У 72,2% рассматриваемых пациентов с амилоидозом отмечена АГ (по

Европейским рекомендациям по АГ от 2018 г.) в анамнезе, у 46,9% — АГ 3 степени. Это соответствует данным исследования Mohammed S. и соавт., в котором АГ отмечалась у 78% больных с системным амилоидозом и ХСНсФВ и данным по распространенности АГ в Российской Федерации в возрастной группе выше 55 лет, т.е. 75% [6, 146]. Действительно, медиана возраста больных амилоидозом в нашей когорте составляет 70 (61; 79) лет. При болезни Фабри АГ в анамнезе указана у 25,7% пациентов. Это свидетельствует о том, что гипертензивный анамнез не исключает наличие у больного ИЗС. Отмечено, что отложение амилоида в стенках сосудов, мелких артерий было выявлено у 100% (n=22) умерших пациентов на аутопсии, и на всех прижизненных биоптатах пациентов с системным амилоидозом. По-видимому, ИЗС не только не исключает АГ, но даже создает предпосылки для ее развития, изменяя свойства сосудистой стенки и вызывая поражение почек. Артериальная гипотензия, которая отмечена главным образом, в группе умерших пациентов, вероятнее всего, может рассматриваться как проявление поздней стадии амилоидоза с развитием тяжелой ХСН и на фоне вегетативной дисфункции.

Поражение почек и ИЗС

ХБП была диагностирована у больных системным амилоидозом в 62% случаев, чаще 3б-5 стадий, протеинурия - в 73,3%, нефротический синдром - в 15% случаев. При болезни Фабри поражение почек было указано в анамнезе в 80% случаев, гемодиализ – в 14,3%, аллотрансплантация почек – в 5,7% случаев. В связи с этим скрининг на ИЗС особенно необходим больным с кардиоренальным синдромом, особенно с протеинурией А3-А4 и ХБП 4-5 стадии.

Сахарный диабет и ИЗС

У 30,3% пациентов с амилоидозом был СД в анамнезе. По-видимому, его наличие не должно приводить к задержке скрининга на ИЗС (в том числе и амилоидоз). Количество информации о сочетании амилоидоза и СД в литературе крайне ограничено [15].

Возраст и ИЗС

Возраст диагностики имеет важную роль для отличия амилоидоза от ГКМП,

болезни Фабри и мукополисахаридозов у больных с утолщением стенки ЛЖ. Пациенты, у которых в позднем возрасте диагностирована ГКМП, являются группой повышенного риска амилоидоза, так как в этой группе частота амилоидоза значительно возрастает [170]. Данные из Международного регистра SHaRe, включающие 7286 пациентов с ГКМП, которым был поставлен диагноз в период с 1961 по 2019 год, показали, что средний возраст на момент диагностики ГКМП неуклонно растет, частота диагнозов у пациентов старше 60 лет увеличилась с 9,2% до 2000г до 31,8% после 2010г, при этом пожилые пациенты чаще всего имели спорадические формы заболевания и более частый генотип-отрицательный статус [53]. В исследовании, включавшем 343 пациента с первоначальным диагнозом ГКМП в возрасте ≥ 40 лет, амилоидоз был наиболее частым аналогом ГКМП, поражая 9% исследуемой популяции. Частота диагностики амилоидоза сердца среди пациентов с первоначальным диагнозом ГКМП линейно увеличивалась с возрастом постановки диагноза ГКМП, варьируя от 1% в возрасте 40–49 лет до 26% у лиц старше 80 лет, при этом подавляющее большинство случаев приходится на ATTR-амилоидоз [142]. В проспективном исследовании среди 298 пациентов в возрасте выше 62 лет, с необъяснимым утолщением стенки ЛЖ, изначально диагностированным как ГКМП, Damy T. и соавт. в 2016 году обнаружили 5% распространенность наследственного ATTR-амилоидоза, используя генетическое тестирование для поиска мутации TTR и сцинтиграфию костей и МРТ для получения клинических доказательств мутации [63]. В настоящем исследовании, медиана возраста больных с амилоидозом был достоверно выше, чем у тех с ГКМП (72,5 лет против 57 лет, соответственно, $p < 0,001$). Пороговое значение возраста > 61 лет имело чувствительность 75,6% и специфичность 79,2% для дифференциальной диагностики амилоидоза от ГКМП. Возраст больных с амилоидозом был намного выше возраста больных с болезнью Фабри (43 (32; 56) года) и носительства мутантного гена мукополисахаридоза (34 (28; 39,5) года).

Шкала диагностики амилоидоза

На основании результатов сравнения групп больных системным

амилоидозом и ГКМП и проведения логистической регрессии разработана диагностическая шкала амилоидоза. В шкале учитывалось 8 параметров: возраст больного, наличие утолщения клапанов, артериальной гипотензии, низкого вольтажа комплексов QRS в отведениях от конечностей, зернистости миокарда, выпота в полостях, асимметричного утолщения стенки и обструкции выносящего тракта ЛЖ и/или переднесистолического движения передней створки МК. С пороговым значением ≥ 2 баллов шкала указывает на наличие амилоидоза сердца с высокой чувствительностью и специфичностью (Таблица 10). Шкала и также алгоритм скрининга на ИЗС, схема маршрутизации пациентов с амилоидозом или подозрением на него могут быть полезной в диагностике ИЗС. Рекомендовали широко использовать их в клинической практике для ускорения процесса диагностики и своевременного старта терапии пациентов с ИЗС.

4.3.. Прогноз и выживаемость пациентов с ИЗС

В данном исследовании проводили оценку прогноза пациентов с ИЗС на примере амилоидоза. Прогноз амилоидоза варьируется, но, как правило, является неблагоприятным при отсутствии лечения. Среди различных прогностических факторов наиболее важной детерминантой клинического исхода является степень поражения сердца [191].

В настоящем исследовании выживаемость у пациентов с амилоидозом была хуже, чем у пациентов с ГКМП, 1-летняя выживаемость пациентов с амилоидозом и ГКМП составляла 55% и 96,5%, а 2-летняя выживаемость – 50% и 95%, 4-летняя выживаемость – 38% и 93%, соответственно. Значительная разница в выживаемости между амилоидозом и ГКМП указывает на важную роль дифференциальной диагностики при ГЛЖ неясной этиологии.

Показатели выживаемости в нашем исследовании были ниже, чем в предыдущем исследовании Kumar N. и соавт. в 2022 году, López-Sainz и соавт. в 2021 году, которые сообщили о 1-летней выживаемости 79% и 76%, соответственно [126, 136]. Эта разница может быть обусловлено тем, что в нашем исследовании у большинства пациентов типирование амилоида не проводилось, и вследствие этого, патогенетическая терапия была назначена только 18 пациентам

(с AL- и ATTR-амилоидозом) (Рисунок 8).

Типирование амилоида и прогноз пациентов

Важным этапом диагностики амилоидоза является определение его типа. К сожалению, в настоящее время типирование амилоида в Российской Федерации недоступно в большинстве учреждений. Тип амилоида определяет особенности инфильтративного процесса в сердце и других органах, системах, а также тактику лечения пациентов, что крайне важно учитывать в клинической и научной работе [8, 24, 191]. Результат нашего исследования показал, что пациенты, у которых не был верифицирован амилоидный тип, также имели худший прогноз, их 1-летняя выживаемость была в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с верифицированным амилоидным типом. Возможно, этот факт объясняется более внимательным отношением к своему здоровью и более высоким комплаенсом со стороны пациентов, которые находят возможность провести типирование. Примечательно, эта дифференциация типов амилоидоза не всегда проста: не все накопления при сцинтиграфии отражают ATTR-амилоидоз, и присутствие моноклональной гаммопатии при амилоидозе не всегда указывают на AL-амилоидоз [78] [14]. Тем не менее, среди пациентов с верифицированным типом амилоидоза, прогноз был хуже для AL- по сравнению с ATTR-амилоидозом (1-летняя выживаемость 36% против 87%, соответственно). Плохой прогноз у пациентов с AL-амилоидозом и сложность необходимого лечения подтверждают необходимость лечения этих пациентов специализированными бригадами при тесном сотрудничестве отделения кардиологии и гематологии.

Патогенетическая терапия и выживаемость пациентов с амилоидозом

Патогенетическую терапию получали 18 (22,2%) больных (9 – химиотерапию, 9 – тафамидис). У нелеченых пациентов 1-летняя выживаемость была в два раза ниже, чем у леченых (37% и 80%, соответственно). Интересно, что выживаемость у пациентов с диагнозом после 2019 года значительно лучше, чем у тех, у кого диагноз был поставлен ранее. Действительно, 4-летняя выживаемость была в 3 раза выше у тех, кому был поставлен диагноз после 2019 г. (75% по сравнению с 26%, соответственно). Согласно результату недавнего исследования

Staron A. и соавт. выживаемость при амилоидозе значительно улучшилась, вероятно, в условиях современных эффективных схем лечения и настороженности медицинских работников к таким заболеваниям [76, 191].

Тем не менее, медиана времени от дебюта заболевания до постановки диагноза является длительным (2 года, максимальное время до 17 лет), медиана времени с момента постановки диагноза до начала патогенетической терапии составила 5 (2; 12) мес, максимальное время достигло 12 лет. Доля больных, получавших патогенетическую терапию, была низкой, а в программе химиотерапии не назначался даратумумаб. Это может быть причиной низкой выживаемости пациентов в нашем исследовании по сравнению с исследованиями других авторов [191].

Результат исследования еще раз подчеркивает важную роль ранней диагностики и лечения пациентов с ИЗС, в том числе амилоидозом.

Признаки и симптомы неблагоприятного прогноза пациентов с амилоидозом

При наличии ХСН III-IV ФК по NYHA 1-летняя выживаемость больных ухудшается в 1,5 раза, а 2-летняя - в 2,36 раза (Рисунок 21). При выявлении гидроторакса 1- и 3-летняя выживаемость пациента снижаются в 1,65 и 2,85 раза, соответственно, а к концу третьего года наблюдения выживаемость остается на уровне 20%. При возникновении асцита менее трети больных выживают более 6 месяцев, и только каждый восьмой пациент доживает до конца года. Пациенты должны регулярно наблюдаться и оцениваться в отношении раннего выявления симптомов и признаков прогрессирования заболевания. Те признаки могут представлять собой ухудшение одного или нескольких существующих симптомов или появление новых признаков, что приводит к значительному увеличению функциональных нарушений.

Предикторы долгосрочной выживаемости пациентов с амилоидозом

В настоящем исследовании ФВ ЛЖ, уровень белка в сыворотке крови и наличие патогенетической терапии были лучшими независимыми предикторами долгосрочной выживаемости у больных с системным амилоидозом. Ранее

предполагаемые ассоциации с плохим прогнозом при амилоидозе сердца включают снижение ФВ ЛЖ, низкий вольтаж комплексов QRS и тип амилоидоза (худший прогноз был обнаружен при AL-типе по сравнению с ATTR-типом) [124]. Кроме того, подавление амилоидогенных легких цепей сыворотки с помощью химиотерапии и терапии ATTR-амилоидоза тафамидисом было связано с улучшением прогноза жизни пациента [76, 112]. Наши данные оказались сопоставимы этим предыдущим результатам. Кроме того, уровень белка в сыворотке крови отражает состояние печени, почек, органов ЖКТ при амилоидозе. Его снижение является показателем системной декомпенсации: снижения функции печени, почек, ЖКТ, а также сердца, и значит ухудшает долгосрочную выживаемость пациентов.

4.4. Преимущество и доступность классификации ИЗС MORAL-STAGE

Как и система MOGE(S) [31], MORAL-STAGE обеспечивает гибкость и может быть расширена при необходимости. Мы считаем, что номенклатура будет развиваться, чтобы стать более полной и удобной для пользователя при внедрении в клиническую практику.

При первом прочтении MORAL-STAGE может показаться сложной системой, усложняющей описание ИЗС. Однако мы убедились, что на практике его достаточно просто и удобно применять. Использование данной системы не обязывает врача заполнять все поля, в том числе описание результатов генетического тестирования. Генетические тесты могут быть недоступны или невозможны. Тем не менее, необходимо тщательно собирать и документировать данные семейного анамнеза, особенно в отношении внезапной смерти. Эта система также требует диагностики ИЗС у пробандов и их родственников. Применение классификации MORAL-STAGE не зависит от того, доступна ли полная информация для ее на момент консультации. В повседневной практике данную систему можно применять у постели больного, а собранные данные можно указывать в заключительном диагнозе, что будет отражать исчерпывающую информацию о пациенте. Система MORAL-STAGE представляет собой динамический параметр, который может изменяться в течение

последующего наблюдения.

Гибкая система MORAL-STAGE способствует переходу описания ИЗС от классической медицины к цифровой эпохе и обеспечивает сбор огромного количества данных, которые могут быть утеряны, если их систематически не регистрировать. Использование системы MORAL-STAGE требует описания результатов, достигнутых на всех этапах диагностики, включая кардиологическое обследование, экстракардиальное обследование, клиническую генетику, семейный скрининг, по возможности, молекулярно-генетический анализ, морфогистологический анализ, функциональное состояние, стратификацию риска, а также лечение пациента. В классификации представлен общий язык и простая идентичная информация для сбора. Полученный индивидуальный для каждого пациента буквенно-цифровой код дает детальное представление о самом заболевании, состоянии пациента, основе и подходах к дальнейшей тактике ведения и лечения пациента.

ВЫВОДЫ

1. Самым часто диагностируемым ИЗС в настоящее время является амилоидоз сердца. Частота диагностики амилоидоза в многопрофильном стационаре г.Москвы достигает 53/100 тысяч госпитализированных в год. Частота диагностики болезни Фабри в Москве и Московской области – 2/1 миллион населения.
 2. Поражение сердца является одним из доминирующих проявлений у больных системным амилоидозом, болезнью Фабри, при носительстве мутантного гена мукополисахаридоза и относительно реже встречается у пациентов с саркоидозом.
 3. Информативными общими кардиальными маркерами, при которых необходим скрининг на ИЗС, являются утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм, утолщение створок МК ≥ 4 мм, утолщение створок АК $> 1,5$ мм, наличие ФП, нарушений проводимости и/или ХСН с сохраненной ФВ неясной этиологии, повышение уровня NT-проBNP в сыворотке крови > 125 пг/мл.
 4. В отличие от ГЛЖ другой этиологии при амилоидозе типичными признаками поражения сердца являются снижение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e' латерального отдела $\leq 10,55$ см/с, e' медиального отдела $\leq 8,39$ см/с), выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ (псевдонормальный и рестриктивный типы, повышение отношения E/e' $> 6,78$), нарушение вариабельности сердечного ритма в связи с вегетативной денервацией сердца ($SDANNi < 105$ мс, циркадный индекс $< 1,185$, $TINN < 511,7$ мс), признаки замещения ткани миокарда функционально неактивными депозитами амилоида (повышенная эхогенность и зернистость миокарда, утолщение МПП $\geq 7,3$ мм, утолщение створок МК ≥ 4 мм, снижение вольтажа комплексов QRS, масс-вольтажная диссоциация - индекс $MBc > 67,67$ г/м²/мВ, индекс $MLi \geq 4,38$ г/м²/мм), а также гидроперикард.
- При болезни Фабри типичными признаками поражения сердца являются утолщение стенки ЛЖ с сохранением и одновременно извращением электрической активности миокарда (нормальная или высокая амплитуда

комплексов QRS, укороченный интервал PQ, синусовая брадикардия).

При носительстве мутантного гена мукополисахаридоза типичными признаками поражения сердца являются мозаично-многоочаговые замещения миокарда аномальной тканью, которые проявляются повышенной эхогенностью миокарда, асимметричным утолщением стенки ЛЖ, формированием патологических зубцов Q и нарушением структуры клапанного аппарата сердца (пролапс МК, утолщение створок МК >5 мм).

5. В соответствии с разработанной шкалой, учитывающей возраст больного, наличие утолщения клапанов, артериальной гипотензии, низкого вольтажа комплексов QRS в отведениях от конечностей, зернистости миокарда и выпота в полостях, отсутствие асимметричного утолщения стенки, обструкции выносящего тракта ЛЖ и/или переднесистолического движения передней створки МК, сумма, превышающая 2 балла, с высокой чувствительностью и специфичностью указывает на наличие амилоидоза сердца.

6. Средняя продолжительность жизни больных с системным амилоидозом достоверно ниже, чем с ГКМП. У пациентов с амилоидозом сильными независимыми предикторами неблагоприятного прогноза являются снижение ФВ ЛЖ, гипопроотеинемия и отсутствие патогенетической терапии, значимыми предикторами - III-IV ФК ХСН, асцит, гидроторакс, артериальная гипотензия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней диагностики ИЗС в стандартный эхокардиографический протокол необходимо включать измерение толщины МПП, толщины створок МК, АК, e' латерального и медиального отделов фиброзного кольца МК, E/e' , толщины стенки правого желудочка, TAPSE, а также расчет индексов MLi, MBc.
2. Рекомендовано использование новых критериев низкого вольтажа комплексов QRS: суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей менее 30 мм, индекса Соколова-Лайона менее 1,85 мВ в клинической практике для улучшения диагностической значимости признака в скрининге на ИЗС.
3. Пациентам с установленными инфильтративными заболеваниями, родителям детей с мукополисахаридозами необходимо проводить скрининг для выявления поражения сердца, включающий ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭХОКГ, ХМ ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца - SDANNi, циркадный индекс, TINN, определение уровня NT-проBNP в сыворотке крови.
4. В связи со сходными фенотипами пациентам с наличием характерных маркеров ИЗС необходим скрининг одновременно на различные инфильтративные заболевания с использованием метода секвенирования нового поколения (NGS панель на широкий спектр генов кардиопатий).
5. При исследовании биоптатов у пациентов с амилоидозом необходимо широкое внедрение в клиническую практику типирования амилоида.
6. Целесообразно внедрение алгоритма скрининга на ИЗС, схемы маршрутизации и классификации MORAL-STAGE в клиническую практику для унификации действий специалистов, сокращения сроков постановки диагноза и своевременного начала патогенетической терапии.

.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо продолжение изучения вопросов ранней диагностики, маршрутизации, поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИЗС. Необходимо внедрение практических рекомендаций в широкую клиническую практику, внесение информации о пациентах с ИЗС в базу данных MORAL-STAGE и ее дальнейший анализ. Возможно на ее основе создание международных регистров пациентов с ИЗС. Актуальной является оценка сравнительной эффективности и безопасности различных подходов к патогенетической терапии пациентов с ИЗС, а также определение оптимальных сроков ее начала и продолжительности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BNP	– мозговой натрийуретический пептид
E/A	– отношение скоростей раннего (E) и позднего (A) наполнения желудочков
E/e'	– отношение между ранним диастолическим наполнением ЛЖ и септальной скоростью митрального кольца
e'	– поздняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана
GLA	– ген α -галактозидазы A
GAA	– кислая альфа-глюкозидаза
Gb3	– глоботриаозилцерамид
Glc4	– тетрасахарид глюкозы
LGE	– выявление участков контрастирования миокарда в отсроченную фазу контрастирования гадолинием
Lyso-Gb3	– глоботриаозилсфингозин
MLi	– отношение индексированной массы миокарда ЛЖ к суммарному напряжению QRS в отведениях от конечностей
NT-proBNP	– N-концевой промозговой натрийуретический пептид
NYHA	– Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
pNN50	– процент последовательных интервалов NN, которые отклоняются друг от друга более чем на 50 мс
rMSSD	– квадраты различий между соседними интервалами NN
SDANN	– стандартное отклонение 5-минутных средних интервалов NN
SDANNi	– стандартное отклонение усредненных за 5 минут интервалов NN.
SDNN	– стандартное отклонение всех интервалов NN;
SDNNi	– среднее значение стандартных отклонений пятиминутных участков
TDI	– тканевая доплеровская визуализация
TINN	– треугольная интерполяция интервалов NN
TTR	– транстиретин
AB-блокада	– атриовентрикулярная блокада.
АГ	– артериальная гипертензия
АК	– аортальный клапан
БЛНПГ	– блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ	– блокада правой ножки пучка Гиса
ВОЛЖ	– выводный отдел ЛЖ
BCP	– вариабельность сердечного ритма
вч-ТнТ	– высокочувствительные тропонины
ГАГ	– гликозаминогликан
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ГПД	– глобальная продольная деформация ЛЖ
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭС	– желудочковая экстрасистола
ЗС	– задняя стенка

ИЗС	– инфильтративные заболевания сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– индексированной массы миокарда ЛЖ
КДР	– конечно-диастолический размер
КМП	– кардиомиопатия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МВс	– отношение индексированной массы миокарда ЛЖ к индексу Соколова-Лайона на ЭКГ
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда ЛЖ
МПС	– мукополисахаридозы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НЖТ	– наджелудочковая тахикардия
НЖЭС	– наджелудочковая экстрасистола
НуЖТ	– неустойчивая желудочковая тахикардия
ПЖ	– правый желудочек
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПМ-ЛЖ соотношение	– соотношение между размером папиллярных мышц и окружностью ЛЖ
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
сТн	– сердечные тропонины
Тзс	– толщина задней стенки
ТИА	– транзиторная ишемическая атака,
Тмжп	– толщина межжелудочковой перегородки
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФЗТ	– ферментозаместительная терапия
ФК	– функциональный класс
ФН	– физическая нагрузка
ФП	– фибриляция предсердий
ХМ ЭКГ	– Холтеровскому мониторингованию ЭКГ
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ	– хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭХОКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев А. В. Комбинированный подход к лечению пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий / Ардашев А. В., Желяков Е. Г., Кочарян А. А. и соавт. // Кардиология. 2020;4(60):157–160.
2. Вайханская Т.Г. Болезнь Данона: редко выявляемое системное заболевание с LAMP2-кардиомиопатией / Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и соавт. // Российский кардиологический журнал. 2017;(10):93-99.
3. Воинова В.Ю. Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото—Лами): клинические проявления, диагностика и лечение / Воинова В.Ю., Семякина А.Н., Воскобоева Е.Ю. и соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;(4):2-23.
4. Войтенков В.Б. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение / Войтенков В.Б., Екушева Е.В. // РМЖ. 2019;9:50-54
5. Гудкова А.Я. Спектр мутаций в гене транстиретина в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью: 1 / Гудкова А.Я., Семернин Е.Н., Полякова А.А. и соавт. // Трансляционная Медицина. 2016; 3(1): 34–38.
6. Ерина А.М. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и соавт. // Кардиология. 2019;59(6):5-11.
7. Кузьменко А. А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литературы / Кузьменко А. А., Соколова А. А., Напалков Д. А. // Сеченовский вестник. 2023;3(13):4–13.
8. Лысенко (Козловская) Л.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза /Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., и соавт. // Клиническая фармакология и терапия. 2020;29:13-24.
9. Макаров Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., и соавт. // Российский кардиологический журнал 2014, 2 (106): 6-71
10. Мареев В.Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. // Кардиология. 2018;58(6S):8-158.
11. Метько Е.Е. Опросник Sf-36 Как Метод Оценки Качества Жизни Человека / Метько Е.Е., Полянская А.В. // Arpriori Серия Естественные И Технические Науки.

2018. № 5.

12. Моисеев В.С. Кардиомиопатии и миокардиты / Моисеев В. С. , Киякбаев Г. К. , Лазарев П. В. // Москва : ГЭОТАР-Медиа 2020. С. 512.
13. Никитин С.С. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе / Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н. // Нервно-Мышечные Болезни. Россия, Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс». 2016;6(1):11-43.
14. Рамеев В.В. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов / Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и соавт. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):349-358.
15. Резник Е.В. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом: 1 / Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л. и соавт. // Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2021; 20(1): 2496.
16. Резник Е.В. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца /Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и соавт. // Российский Кардиологический Журнал. 2023;28(1S):5259.
17. Русаков Н.В. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы / Русаков Н.В., Мухин Н.А, Брико Н.И. и соавт. // Гигиена и санитария. 2012; (4): 16–18.
18. Савченко В. Г. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий/ Савченко В.Г., Абдулкадыров К.М., Масчан А.А. и соавт. // Гематология и трансфузиология. 2015; 4(60): 7–14.
19. Семячкина А. Н. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей / Семячкина А.Н., Сухоруков В.С., Букина Т.М. и соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(4):48-55.
20. Семячкина А. Н. Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения / Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Захарова Е.Ю. и соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(1):71-77.
21. Смирнова Е. А. Системный α 1-амилоидоз: трудности диагноза (обзор литературы и собственные данные) / Смирнова Е.А., Абдурахманова Э.К., Филоненко С.П. // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016;3(24):141–153.
22. Стрелкова И. Е. Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов / Стрелкова И.Е. // Лечащий Врач. 2021;(12):90-94.

23. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., и соавт. // Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2014;13(4):21-28.
24. Adams D. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy / Adams D., Ando Y., Beirão J., et al. // J. Neurol. 2021;268(6):2109-2122.
25. Agarwal D. Hypertrophic Cardiomyopathy Imaging 2023. / Agarwal D. // Medscape 2023 Feb. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/348503-overview?form=fpf>
26. Ajiki K. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy / Ajiki K., Murakawa Y., Yanagisawa-Miwa A., et al. // Am. J. Cardiol. 1993;71(15):1316-1320.
27. Akhter Q. F. Effect of Aging on Short Term Heart Rate Variability/Akhter Q. F., Akhter Q. S., Rohman F. et al. // Journal of Bangladesh Society of Physiologist, 2015;9(2):78–82.
28. Alelign Y. Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis-double jeopardy or just a phenocopy / Alelign Y., Cadeiras M., Gibson M., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. American College of Cardiology Foundation, 2021;77(18_Supplement_1):1960-1960.
29. Altay H. Ventricular Tachycardia and Heart Failure. Practical Applications of Electrocardiogram / Altay H.// IntechOpen 2019 Feb. Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/66496>
30. Arat N. Cardiac involvement of primary hyperoxaluria accompanied by non-compaction cardiomyopathy and patent ductus arteriosus / Arat N., Akyıldız M., Tellioglu G. et al. // Turk Kardiyol Dern Ars. 2015 Apr;43(3):288-91.
31. Arbustini E. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation / Arbustini E., Narula N., Dec G.W. et al. // J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 3;62(22):2046-72.
32. Arends M. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study / Arends M., Biegstraaten M., Wanner C. et al. // J Med Genet. 2018 May;55(5):351-358.
33. Aronow W.S. Management of cardiac hemochromatosis / Aronow W.S.// Arch Med Sci. 2018 Apr;14(3):560-568.
34. Arvanitis M. Utility of Retinol Binding Protein 4 (RBP4) concentration for screening of V122I transthyretin cardiac amyloidosis / Arvanitis M., Simon S., Chan G., et al. // Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis. 2017;24(SUP1):120-121.

35. Arvidsson S. Right ventricular involvement in transthyretin amyloidosis / Arvidsson S., Henein M., Wikström G., et al. // *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis*. 2018;25(3):160-166.
36. Authors/Task Force members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) / Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastasakis A. et al.// *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
37. Ayuna A. Cardiac rhythm abnormalities - An underestimated cardiovascular risk in adult patients with Mucopolysaccharidoses / Ayuna A., Stepien K., Hendriksz C., et al. // *Mol. Genet. Metab*. 2020;130(2):133-139.
38. Azevedo O. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? / Azevedo O., Marques N., Reis L., et al. // *Am. Heart J*. 2020. Vol. 226. P. 114–126.
39. Azevedo O. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review / Azevedo O., Cordeiro F., Gago M., et al. // *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2021;22(9):4434.
40. Baba Y. Usefulness of high-sensitive cardiac troponin T for evaluating the activity of cardiac sarcoidosis / Baba Y., Kubo T., Kitaoka H., et al. // *Int. Heart. J*. 2012;53(5):287-292.
41. Bacharova L. ECG in left ventricular hypertrophy: A change in paradigm from assessing left ventricular mass to its electrophysiological properties /Bacharova L.// *J Electrocardiol*. 2022 Jul-Aug;73:153-156.
42. Baggiano A. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis / Baggiano A., Boldrini M., Martinez-Naharro A. et al. // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 1):69-80.
43. Ballul T. Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs / Ballul T., Borie R., Crestani B., et al. // *Int. J. Cardiol*. 2019;276:208-211.
44. Baughman R. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use / Baughman R., Field S., Costabel U., et al. // *Ann. Am. Thorac. Soc. American Thoracic Society - AJRCCM* 2016; 13(8): 1244–1252.
45. Bodez D. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis / Bodez D., Ternacle J., Guellich A., et al. // *Amyloid. Taylor & Francis*, 2016;23(3):158-167.
46. Boffi L. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists /Boffi

L., Russo P., Limongelli G. // Ital J Pediatr. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):122.

47. Boldrini M. Prevalence and prognostic value of conduction disturbances at the time of diagnosis of cardiac AL amyloidosis / Boldrini M., Salinaro F., Mussinelli R., et al. // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013 Jul;18(4):327-35.

48. Boldrini M. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis / Boldrini M., Cappelli F., Chacko L., et al. // JACC Cardiovasc. Imaging. 2020;13(4):909-920.

49. Braunlin E. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: Presentation, diagnosis and management / Braunlin E., Harmatz P., Scarpa M., et al. // J. Inherit. Metab. Dis. 2011;34:1183-1197.

50. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. // Saunders 2001. C. 2297.

51. Bravo P. Cardiac MRI vs. PET for the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis: Consider MRI First [Электронный ресурс] / Bravo P., Taqueti V. // American College of Cardiology. Режим доступа: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/04/10/08/43/cardiac-mri-vs-pet>

52. Campos D. Identification of mucopolysaccharidosis I heterozygotes based on biochemical characteristics of L-iduronidase from dried blood spots / Campos D., Monaga M., González E.C. et al. // Clin Chim Acta. 2014 Mar 20;430:24-7.

53. Canepa M. Temporal Trend of Age at Diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Analysis of the International Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry / Canepa M., Fumagalli C., Tini G., et al. // Circ. Heart Fail. 2020;13(9):e007230.

54. Caredda G. Anderson-fabry disease: role of traditional and new cardiac MRI techniques/ Caredda G., Bassareo P.P., Cherchi M.V. et al. // Br J Radiol. 2021 Aug 1;94(1124):20210020.

55. Carroll J. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation / Carroll J., Gaasch W., McAdam K. // Am. J. Cardiol. 1982;49(1):9-13.

56. Cenacchi G. Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances / Cenacchi G., Papa V., Pegoraro V., et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2020;46(4):303-322.

57. Chapelon-Abric C. Cardiac sarcoidosis / Chapelon-Abric C. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013;19(5):493-502.

58. Chen Y. Cardiac Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A Retrospective Study in the Chinese Population / Chen Y., Guo X, Zhou J, et al. // Front. Med. 2020;7

59. Cheung C. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Treatment / Cheung C., Roston T., Andrade J., et al. // *Can. J. Cardiol.* 2020;36(3):416-423.
60. Chimenti C. Angina in Fabry Disease Reflects Coronary Small Vessel Disease / Chimenti C., Morgante E., Tanzilli G., et al. // *Circ. Heart Fail. American Heart Association*, 2008;1(3):161-169.
61. Chopra A. Biomarkers in sarcoidosis/ Chopra A., Kalkanis A., Judson M.A.// *Expert Rev Clin Immunol.* 2016 Nov;12(11):1191-1208.
62. Cook A. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management / Cook A., Giunti P. // *British Medical Bulletin.* 2017;1 (124):19–30.
63. Damy T. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness / Damy T., Costes B., Hagège A., et al. // *Eur. Heart J.* 2016;37(23):1826-1834.
64. Darlington P. Diagnostic approach for cardiac involvement in sarcoidosis /Darlington P., Gabrielsen A., Cederlund K. et al. // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019;36(1):11-17.
65. Dasouki M. Pompe Disease: Literature Review and Case Series / Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O., et al. // *Neurol. Clin.* 2014;32(3):751-ix.
66. Değirmenci H. Myocardial deformation and total atrial conduction time in the prediction of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis / Değirmenci H., Demirelli S., Arisoy A., et al. // *Clin. Respir. J.* 2017;11(1):68-77.
67. Delling F. The Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights from the Framingham Heart Study / Delling F., Rong J., Larson M., et al. // *Circulation.* 2016;133(17):1688-1695.
68. DeRosa F. Improved Efficacy in a Fabry Disease Model Using a Systemic mRNA Liver Depot System as Compared to Enzyme Replacement Therapy / DeRosa F., Smith L., Shen Y., et al. // *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2019;27(4):878-889.
69. Di Bella G. Usefulness of Combining Electrocardiographic and Echocardiographic Findings and Brain Natriuretic Peptide in Early Detection of Cardiac Amyloidosis in Subjects With Transthyretin Gene Mutation / Di Bella G., Minutoli F., Piaggi P., et al. // *Am. J. Cardiol.* 2015;116(7):1122-1127.
70. Di Nunzio D. Echocardiographic Findings in Cardiac Amyloidosis: Inside Two-Dimensional, Doppler, and Strain Imaging / Di Nunzio D., Recupero A., de Gregorio C., et al. // *Curr. Cardiol. Rep.* 2019;21(2):7.
71. Donnellan E. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies / Donnellan E., Wazni O.M.,

- Hanna M. et al. // JACC Clin Electrophysiol. 2020 Sep;6(9):1118-1127.
72. D'souza R. Danon Disease: Clinical Features, Evaluation, and Management / D'souza R., Levandowski C., Slavov D., et al. // Circ. Heart Fail. 2014;7(5):843-849.
73. Du D. Arrhythmia Monitoring for Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy / Du D., Li C., Ong K., Parsa A. et al. // CJC Open. 2022 Jan 7;4(4):406-415.
74. Duchini A. Hemochromatosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology / Duchini A., Sfeir H., Klachko D., et al. // Medscape 2021 June. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/177216-overview>
75. Dungu J. CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis / Dungu J., Valencia O., Pinney J., et al. // JACC Cardiovasc. Imaging. 2014;7(2):133-142.
76. Elliott P. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy / Elliott P., Drachman B., Gottlieb S., et al. // Circ. Heart Fail. American Heart Association, 2022;15(1):e008193.
77. Ezgu F. Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective / Ezgu F., Alpsoy E., Bicik Bahcebasi Z. // Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 2;17(1):90.
78. Falk R. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses / Falk R. // Circulation. American Heart Association, 2005;112(13):2047-2060.
79. Fang T. The Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Identification of Rare Diseases Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy / Fang T., Wang J., Kang Y., et al. // J. Clin. Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021;10(15):3339.
80. Fei L. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? // Fei L., Slade A., Prasad K., et al. / J. Am. Coll. Cardiol. 1995;26(2):472-480.
81. Fontana M. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis / Fontana M., Chung R., Hawkins P., et al. // Heart Fail. Rev. 2015;20(2):133-144.
82. Freeman A.M. et al. Predictors of cardiac sarcoidosis using commonly available cardiac studies // Am. J. Cardiol. 2020;226:114-126.
83. Gerke A.K. Disease Burden and Variability in Sarcoidosis / Gerke A.K., Judson M.A., Cozier Y.C. et al. // Ann Am Thorac Soc. 2017 Dec;14(Supplement_6):S421-S428.
84. Germain D. Fabry disease / Germain D. // Orphanet J. Rare Dis. 2010;5:30.

85. Germain D. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat / Germain D., Elliott P., Falissard B., et al. // N. Engl. J. Med. 2016;375(6):545-555.
86. Germain D.P. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts / Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B. et al. // Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454.
87. Germain D.P. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease / Germain D.P., Levade T., Hachulla E. et al. // Clin Genet. 2022 Apr;101(4):390-402.
88. Gertz M. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment / Gertz M. // Am. J. Hematol. 2022;97(6):818-829.
89. Gillmore J. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis / Gillmore J., Maurer M., Falk R., et al. // Circulation. American Heart Association, 2016;133(24):2404-2412.
90. Gillmore J. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis / Gillmore J., Damy T., Fontana M., et al. // Eur. Heart J. 2018;39(30):2799-2806.
91. Gilstrap L. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States/ Gilstrap L., Dominici F., Wang Y., et al. // Circ. Heart Fail. 2019; 12(6): e005407.
92. Giugliani R. Therapy for mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy syndrome) present status and prospects / Giugliani R., Herber S., Lapagesse L., et al. // Pediatr. Endocrinol. Rev. PER. 2014;12 Suppl 1:152-158.
93. Goldsmith Y.B. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring / Goldsmith Y.B., Liu J., Chou J. et al. // Am J Cardiol. 2009 Oct 1;104(7):990-4.
94. González-López E. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction / González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., et al. // Eur. Heart J. 2015;36(38):2585-2594.
95. González-López E. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths / González-López E., Gagliardi C., Dominguez F., et al. // Eur. Heart J. 2017;38(24):1895-1904.
96. González-López E. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope / González-López E., López-Sainz Á., Garcia-Pavia P. // Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed. 2017;70(11):991-1004.

97. Grogan M. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System / Grogan M., Scott C., Kyle R., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2016;68(10):1014-1020.
98. Guillén-Navarro E. Clinical manifestations in female carriers of mucopolysaccharidosis type II: a Spanish cross-sectional study / Guillén-Navarro E., Domingo-Jiménez M.R., Alcalde-Martín C. et al. // Orphanet J Rare Dis. 2013 Jun 25;8:92.
99. Halawa A. Effect of ICD implantation on cardiovascular outcomes in patients with cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis / Halawa A., Woldu H.G., Kacey K.G. et al. // J Cardiovasc Electrophysiol. 2020 Jul;31(7):1749-1758.
100. Hanson E. Heart disease in Friedreich's ataxia / Hanson E., Sheldon M., Pacheco B. // World J Cardiol. 2019 Jan 26;11(1):1-12.
101. Hattori T. Nationwide survey on the organ-specific prevalence and its interaction with sarcoidosis in Japan / Hattori T., Konno S., Shijubo N. // Sci Rep. 2018 Jun 21;8(1):9440.
102. Hazebroek M. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis / Hazebroek M., Kemna M., Schalla S., et al. // Int. J. Cardiol. 2015;199:170-179.
103. Higashi H. Restricted left atrial dilatation can visually differentiate cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy / Higashi H., Inoue K., Inaba S., et al. // ESC Heart Fail. 2021;8(4):3198-3205.
104. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. // Eur. Heart J. 2021;42(5):373-498.
105. Hopkins P. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri / Hopkins P., Campbell C., Klug T., et al. // J. Pediatr. 2015; 166(1): 172–177.
106. Horgan C. Current and Future Treatment of Mucopolysaccharidosis (MPS) Type II: Is Brain-Targeted Stem Cell Gene Therapy the Solution for This Devastating Disorder? / Horgan C., Jones S., Bigger B., et al. // Int. J. Mol. Sci. 2022;23(9):4854.
107. Hou H.A. A population-based cohort study of the epidemiology of light-chain amyloidosis in Taiwan / Hou H.A., Tang C.H., Goh C.H. et al. // Sci Rep. 2022 Sep 21;12(1):15736.

108. Houston B. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach / Houston B., Mukherjee M. // Clin. Med. Insights Cardiol. 2014;8(Suppl 1):31-37.
109. Hu K. Value of cardiac biomarker measurement in the differential diagnosis of infiltrative cardiomyopathy patients with preserved left ventricular systolic function / Hu K., Liu D., Salinger T., et al. // J. Thorac. Dis. 2018;10(8):4966-4975.
110. Ipek E. Sarcoidosis and the heart: A review of the literature / Ipek E., Demirelli S., Ermis E., et al. // Intractable Rare Dis Res. 2015 Nov;4(4):170-80. P. 11.
111. Itzhaki Ben Zadok O. Cardiac Care of Patients with Cardiac Amyloidosis / Itzhaki Ben Zadok O., Kornowski R. // Acta Haematol. 2020;143(4):343-351.
112. Jaccard A. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III) / Jaccard A., Comenzo R., Hari P., et al. // Haematologica. 2014;99(9):1479-1485.
113. Janjua J. Papillary muscle abnormality as an electrocardiographic mimicker of apical hypertrophic cardiomyopathy: a case report / Janjua J., Burdowski J., Tickoo S. // Eur Heart J Case Rep. 2023 Apr 6;7(4):ytad163.
114. Kandolin R. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study / Kandolin R., Lehtonen J., Airaksinen J., et al. // Circulation. 2015; 131(7): 624–632.
115. Kastritis E. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis / Kastritis E., Palladini G., Minnema M., et al. // N. Engl. J. Med. 2021;385(1):46-58.
116. Kautsar A. N-terminal-pro-b-type natriuretic peptide levels and cardiac hemosiderosis in adolescent β -thalassemia major patients / Kautsar A., Advani N., Andriastuti M. // Annals of Pediatric Cardiology. 2019;1(12):32–37.
117. Khan S. A Rare Case of High-Grade Atrioventricular Block in Granulomatosis With Polyangiitis / Khan S., Rizvi T.A., Velaga S.T. et al. // Cureus. 2023 Feb 8;15(2):e34774.
118. Khandia R. A Comprehensive Review of Autophagy and Its Various Roles in Infectious, Non-Infectious, and Lifestyle Diseases: Current Knowledge and Prospects for Disease Prevention, Novel Drug Design, and Therapy / Khandia R., Dadar M., Munjal A., et al. // Cells. 2019;8(7):E674.
119. Khanna S. Ventricular Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: A Review of Current Literature / Khanna S., Lo P., Cho K., Subbiah R. // Clin Med Insights Cardiol. 2020 Sep 29;14:1179546820963055.
120. Kinugasa Y. Left ventricular mass index-to-QRS-voltage ratio predicts outcomes

in heart failure with preserved ejection fraction / Kinugasa Y., Nakamura K., Kamitani H., et al. // ESC Heart Fail. 2022;9(2):1098-1106.

121. Kishnani P. Pompe disease diagnosis and management guideline / Kishnani P., Steiner R., Bali D., et al. // Genet. Med. 2006;8(5):267-288.

122. Kobayashi S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America / Kobayashi S., Fujimoto S. // Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):611-614.

123. Kouranos V. Cardiac sarcoidosis: state-of-the-art review / Kouranos V., Sharma R. // Heart. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society 2021; 107(19): 1591–1599.

124. Kristen A. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis / Kristen A., Perz J., Schonland S., et al. // Eur. J. Heart Fail. 2007;9(6-7):617-624.

125. Kubaski F. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses / Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K., et al. // Diagnostics. 2020;10(3):172.

126. Kumar N. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis / Kumar N., Zhang N.J., Cherepanov D. // Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 19;17(1):278.

127. Kushwaha S.S. Restrictive Cardiomyopathy / Kushwaha S.S., Fallon J.T., Fuster V. // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society 1997; 336(4): 267–276.

128. Kwak E. Prevalence of valvular heart disease in cardiac amyloidosis and impact on survival / Kwak E., Minga I., Wathen L., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. American College of Cardiology Foundation, 2022;79(9_Supplement):539-539.

129. Kwun J.S. Surveillance of Arrhythmia in Patients After Myocardial Infarction Using Wearable Electrocardiogram Patch Devices: Prospective Cohort Study / Kwun J.S., Yoon C.H., Kim S.H. // JMIR Cardio. 2022 Jun 9;6(1):e35615.

130. Kyriakou P. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers / Kyriakou P., Mouselimis D., Tsarouchas A., et al. // BMC Cardiovasc. Disord. 2018;18(1):221.

131. Lang R. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Lang R., Badano L., Mor-Avi V., et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14.

132. Lillo R. Echocardiography in Anderson-Fabry Disease / Lillo R., Pieroni M., Camporeale A. et al. // Rev. Cardiovasc. Med. 2022;23(6):201.

133. Lindmark K. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart

failure clinic / Lindmark K., Pilebro B., Sundström T., et al. // ESC Heart Fail. 2020; 8(1): 745–749.

134. Linhart A. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease / Linhart A., Germain D., Olivotto I., et al. // Eur. J. Heart Fail. 2020;22(7):1076-1096.

135. Liu D. Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy / Liu D., Hu K., Niemann M., et al. // Circ. Cardiovasc. Imaging. American Heart Association, 2013;6(6):1066-1072.

136. López-Sainz Á. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center / López-Sainz Á., Hernandez-Hernandez A., Gonzalez-Lopez E. et al // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021 Feb;74(2):149-158.

137. Lown B. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias / Lown B., Graboyes T. // Am. J. Cardiol. 1977;39(6):910-918.

138. Luciani M. Current and future circulating biomarkers for cardiac amyloidosis / Luciani M., Troncone L., Monte F. D. // Acta Pharmacologica Sinica. 2018;7(39):1133–1141.

139. Madan N., Kalra D. Clinical evaluation of infiltrative cardiomyopathies resulting in heart failure with preserved ejection fraction / Madan N., Kalra D. // Rev. Cardiovasc. Med. 2020; 21(2): 181–190.

140. Martinez-Naharro A. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis / Martinez-Naharro A., Treibel T., Abdel-Gadir A., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2017;70(4):466-477.

141. Maurer M. Gene Editing - A Cure for Transthyretin Amyloidosis? / Maurer M. // N. Engl. J. Med. 2021;385(6):558-559.

142. Maurizi N. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy / Maurizi N., Rella V., Fumagalli C., et al. // Int. J. Cardiol. 2020;300:191-195.

143. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies / Merlini G. // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2017;2017(1):1-12.

144. Mitchell C. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / Mitchell C., Rahko P., Blauwet L., et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. Elsevier, 2019;32(1):1-64.

145. Mohammad A. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis / Mohammad A. // Rheumatol. Oxf. Engl. 2020;59(Suppl 3):iii42-iii50.

146. Mohammed S. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / Mohammed S., Mirzoyev S., Edwards W., et al. // JACC Heart Fail. 2014;2(2):113-122.
147. Nagueh S. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Nagueh S., Smiseth O., Appleton C., et al. // Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging. 2016;17(12):1321-1360.
148. Nappi C. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease / Nappi C., Altiero M., Imbriaco M., et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015;42(7):1025-1031.
149. Neben-Wittich M. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis / Neben-Wittich M., Wittich C., Mueller P., et al. // Am. J. Med. Elsevier, 2005;118(11):1287.e1-1287.e7.
150. Niemann M. Prominent Papillary Muscles in Fabry Disease: A Diagnostic Marker? / Niemann M., Liu D., Hu K., et al. // Ultrasound Med. Biol. Elsevier, 2011;37(1):37-43.
151. Nochioka K. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis / Nochioka K., Quarta C., Claggett B., et al. // Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging. 2017;18(10):1128-1137.
152. Nordin S. Myocardial Storage, Inflammation, and Cardiac Phenotype in Fabry Disease After One Year of Enzyme Replacement Therapy / Nordin S., Kozor R., Vijapurapu R., et al. // Circ. Cardiovasc. Imaging. American Heart Association, 2019;12(12):e009430.
153. Pagourelas E. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis / Pagourelas E., Duchenne J., Mirea O., et al. // JACC Cardiovasc. Imaging. 2016;9(11):1358-1359.
154. Pagourelas E. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis / Pagourelas E., Mirea O., Duchenne J., et al. // Circ. Cardiovasc. Imaging. American Heart Association, 2017;10(3):e005588.
155. Paldino A. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies / Paldino A., Dal F., Stolfo D., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. American College of Cardiology Foundation, 2022;80(21):1981-1994.
156. Parini R. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations / Parini R., Deodato F. // International Journal of Molecular Sciences. 2020;8(21):2975.
157. Pereira N. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-

Part Series / Pereira N., Grogan M., Dec G. // J. Am. Coll. Cardiol. 2018;71(10):1130-1148.

158. Perlman S. Emerging Therapies in Friedreich's Ataxia: A Review / Perlman S. // touchREVIEWS in Neurology. 2022;18(1):32–7

159. Perugini E. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy / Perugini E., Guidalotti P., Salvi F., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005;46(6):1076-1084.

160. Pieroni M. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week / Pieroni M., Moon J., Arbustini E., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2021;77(7):922-936.

161. Puckett Y. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities / Puckett Y., Mallorga-Hernández A., Montaña A.M. // Orphanet J. Rare Dis. 2021; 16(1): 241.

162. Pugnet G. Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis: a magnetic resonance imaging study of 31 consecutive patients / Pugnet G., Gouya H., Puéchal X. et al. // Rheumatology (Oxford). 2017 Jun 1;56(6):947-956.

163. Rapezzi C. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A., et al. // Eur. Heart J. 2013;34(19):1448-1458.

164. Rathmann J. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study / Rathmann J., Segelmark M., Englund M. et al. // RMD Open 2023;9:e002949.

165. Reyners A. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis / Reyners A., Hazenberg B., Reitsma W., et al. // Eur. Heart J. 2002;23(2):157-161.

166. Rich J. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Rich J., Burns J., Freed B., et al. // J. Am. Heart Assoc. 2018;7(20):e009594.

167. Roberts W. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients / Roberts W., Waller B. // Am. J. Cardiol. 1983;52(1):137-146.

168. Rolfs A. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study / Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., et al. // Stroke. 2013; 44(2): 340–349.

169. Rossides M. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study / Rossides M., Kullberg S., Askling J. et al. // Eur Respir J. 2018 Feb 21;51(2):1701815.

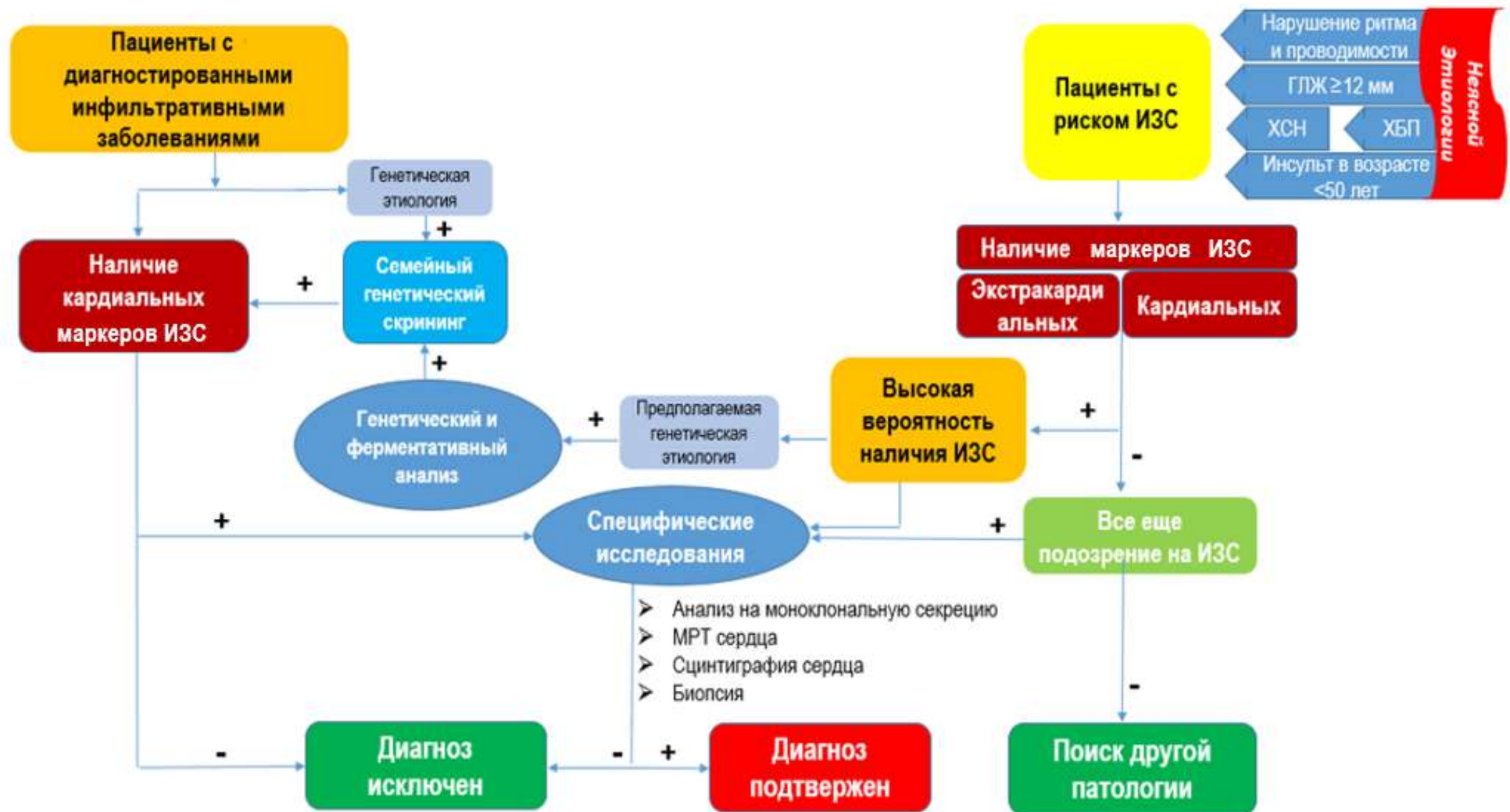
170. Ruberg F. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review / Ruberg F., Grogan M., Hanna M., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2019;73(22):2872-2891.
171. Ruiz-Salas A. Comparison of the new risk prediction model (HCM Risk-SCD) and classic risk factors for sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillator / Ruiz-Salas A., García-Pinilla J., Cabrera-Bueno F., et al. // EP Eur. 2016;18(5):773-777.
172. Sadek M. Corticosteroid Therapy for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review / Sadek M., Yung D., Birnie D., et al. // Can. J. Cardiol. Elsevier, 2013;29(9):1034-1041.
173. Sahasakul Y. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: Implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts / Sahasakul Y., Edwards W., Naessens J., et al. // Am. J. Cardiol. Elsevier, 1988;62(7):424-430.
174. Saito M. Prognostic Value of Relative Apical Sparing Pattern in Patients With Generalized Left Ventricular Hypertrophy / Saito M., Wake D., Higaki R., et al. // JACC Cardiovasc. Imaging. 2019;12(7, Part 1):1283-1284.
175. Sanchorawala V. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis / Sanchorawala V., Palladini G., Kukreti V., et al. // Blood. 2017;130(5):597-605.
176. Sanhoury M. The impact of asymptomatic ventricular arrhythmias on the outcome of heart failure patients with reduced ejection fraction / Sanhoury M., Mohamed F., Sadaka M. et al. // Egypt Heart J. 2022 Feb 16;74(1):11.
177. Sato Y. Residual glycosaminoglycan accumulation in mitral and aortic valves of a patient with attenuated MPS I (Scheie syndrome) after 6years of enzyme replacement therapy: Implications for early diagnosis and therapy / Sato Y., Fujiwara M., Kobayashi H., et al. // Mol. Genet. Metab. Rep. 2015;5:94-97.
178. Schröder L.C. Poor R-wave progression as a predictor of sudden cardiac death in the general population and subjects with coronary artery disease / Schröder L.C., Holkeri A., Eranti A. et al. // Heart Rhythm. 2022 Jun;19(6):952-959.
179. Seo J. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to diagnosis: 9 / Seo J., Kim M., Hong G-R., et al. // J. Hum. Genet. Nature Publishing Group 2016; 61(9): 775–780.
180. Serra W. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy / Serra W., Marziliano N. // Cardiovasc. Ultrasound. 2019;17:1.
181. Sessa F. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death / Sessa F., Anna V., Messina G. et al. // Aging (Albany NY). 2018 Feb 23;10(2):166-177.

182. Sestito S. Pathobiological Insights into the Newly Targeted Therapies of Lysosomal Storage Disorders / Sestito S., Ceravolo F., Falvo F., et al. // J. Pediatr. Biochem. Georg Thieme Verlag KG, 2016;06(01):030-038.
183. Sestito S. Cardiac involvement in MPS patients: incidence and response to therapy in an Italian multicentre study / Sestito S., Rinninella G., Rampazzo A., et al. // Orphanet J. Rare Dis. 2022;17(1):251.
184. Seward J., Verzosa G. Infiltrative Cardiovascular Diseases. Cardiomyopathies That Look Alike / Seward J., Verzosa G. // J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 1769–1779.
185. Seydelmann N. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease / Seydelmann N., Liu D., Krämer J., et al. // J. Am. Heart Assoc. American Heart Association. 2016 May 31;5(6):e002839.
186. Shekarriz B. Hyperoxaluria 2022 / Shekarriz B. // Medscape 2022 Jan. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/444683-overview>
187. Singal A. Concomitant Transthyretin Amyloidosis and Severe Aortic Stenosis in Elderly Indian Population: A Pilot Study / Singal A., Bansal R., Singh A., et al. // JACC CardioOncology. 2021;3(4):565-576.
188. Singh G. Serum Free Light Chain Assay and κ/λ Ratio: Performance in Patients With Monoclonal Gammopathy-High False Negative Rate for κ/λ Ratio / Singh G.// Journal of Clinical Medicine Research. 2017;1(9):46–57.
189. Slivnick J. Indexed left ventricular mass to QRS voltage ratio is associated with heart failure hospitalizations in patients with cardiac amyloidosis / Slivnick J., Wallner A., Vallakati A., et al. // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2021;37(3):1043-1051.
190. Sood R. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis / Sood R., Bakashi R., Hegade V., et al. // Br. J. Gen. Pract. 2013; 63(611): 331–332.
191. Staron A. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study: 8 / Staron A., Zheng L., Doros G., et al. // Blood Cancer J. Nature Publishing Group, 2021;11(8):1-10.
192. Stevens D. Pompe Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview / Stevens D., Milani-Nejad S., Mozaffar T. // Curr. Treat. Options Neurol. 2022; 24(11):573–588.
193. Stievenart J. Cardiac sarcoidosis: systematic review of the literature on corticosteroid and immunosuppressive therapies / Stievenart J., Guenno G., Ruivard M., et al. // Eur. Respir. J. European Respiratory Society, 2022; 59(5).
194. Takashio S. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis / Takashio S., Yamamuro M., Izumiya Y., et al. // ESC Heart Fail. 2017;5(1):27-35.

195. Thi Hong Nguyen C. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement / Thi Hong Nguyen C., Kambe N., Kishimoto I. et al. // *J Dermatol.* 2017 Jul;44(7):789-797.
196. Tjahjadi C. Prognostic Implications of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Cardiac Amyloidosis / Tjahjadi C., Fortuni F., Stassen J. et al. // *Am J Cardiol.* 2022 Jun 15;173:120-127.
197. Udani K. Cardiovascular manifestations in hospitalized patients with hemochromatosis in the United States / Udani K., Chris-Olaiya A., Ohadugha C., et al. // *Int. J. Cardiol.* 2021; 342: 117–124.
198. Vergaro G. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings / Vergaro G., Aimo A., Barison A., et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(17):1806-1815.
199. Vink A.S. et al. Determination and Interpretation of the QT Interval / Vink A., Neumann B., Lieve K., et al. // *Circulation.* American Heart Association, 2018;138(21):2345-2358.
200. Westin O. Two Decades of Cardiac Amyloidosis: A Danish Nationwide Study / Westin O., Butt J., Gustafsson F., et al. // *JACC CardioOncology.* 2021; 3(4): 522–533.
201. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. // *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
202. Wittmann J. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Hungary / Wittmann J., Karg E., Turi S., et al. // *JIMD Reports - Case and Research Reports*, 2012/3 / ed. SSIEM. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2012; 6: 117–125.
203. Yalagudri S. Tailored approach for management of ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis / Yalagudri S., Zin Thu N., Devidutta S., et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017;28(8):893-902.
204. Yamada S. Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence / Yamada S., Yoshihisa A., Hijioka N., et al. // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(4):e12749.
205. Yasuda M. AAV2/6 Gene Therapy in a Murine Model of Fabry Disease Results in Supraphysiological Enzyme Activity and Effective Substrate Reduction / Yasuda M., Huston M., Pagant S., et al. // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020;18:607-619.
206. Yusuf S. Cardiac amyloidosis / Yusuf S., Solhpour A., Banchs J., et al. // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014;12(2):265-277.

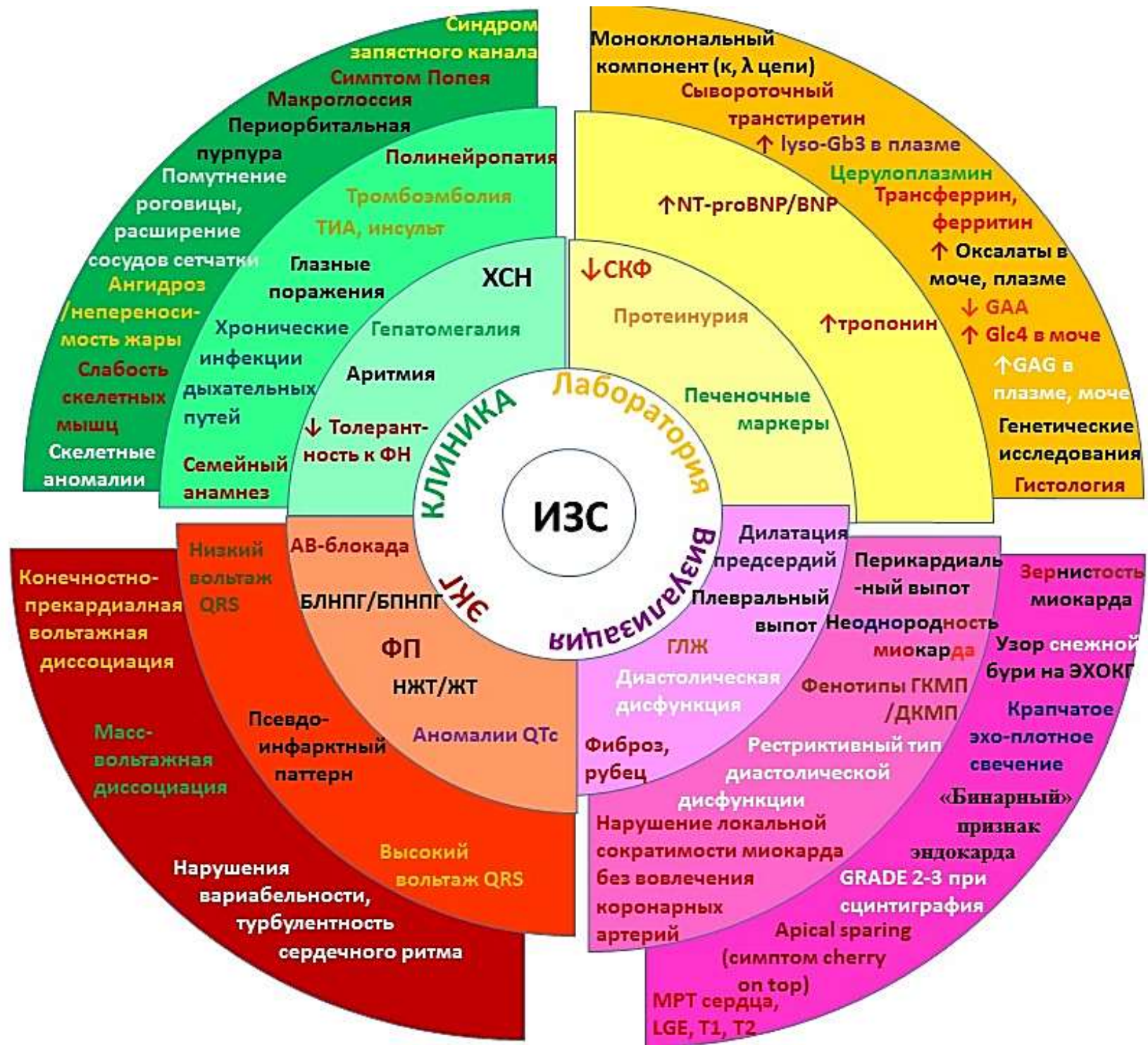
Приложение А

Алгоритм скрининга на ИЗС



Приложение Б

Типичные маркеры ИЗС



Кардиальные и экстракардиальные маркеры ИЗС с возрастающей вероятностью диагноза ИЗС от внутренних (неспецифические симптомы) к внешним кругам (специфичные симптомы конкретной этиологии). Симптом Полая (Poreye sign): выпуклость выше локтя, с одновременной вогнутостью около плеча при разрыве длинной головки сухожилия двуглавой мышцы. Симптом cherry-on-top («вишня на вершине») или apical sparing: сохраненные апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет на фоне низкого показателя деформации средних и базальных отделов при амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов ЛЖ. Конечно-прекардиальная вольтажная диссоциация: несоответствие вольтажа комплексов QRS между отведениями от конечностей и прекардиальными отведениями, при этом в отведениях от конечностей низкий вольтаж, в то время как вольтаж в прекардиальных отведениях нормальный или иногда высокий. LGE – Выявление участков контрастирования миокарда в отсроченную фазу контрастирования гадолинием

Сокращение: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ФП – фибрилляция предсердий, ФН- физическая нагрузка, TTR — транстиретин, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ЖТ - желудочковая тахикардия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Lyso-Gb3 – глоботриаозилсфингозин, Glc4 – тетрасахарид глюкозы, GAA - кислая альфа-глюкозидаза, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АВ-блокада – Атриовентрикулярная блокада.

Чек-лист ИЗС

Экстракардиальные характерные признаки ИЗС

Общие

Снижение слуха, глухота	
Альбуминурия, протеинурия (до развития нефротического синдрома)	
Нарастающее ухудшение функции почек, в том числе требующее почечной заместительной терапии	
Макроглоссия	
Двусторонний карпальный туннельный синдром	
Помутнение стекловидного тела, катаракта	
Диарея, боль в животе	
Гепатоспленомегалия	
Периферическая полинейропатия	

Специфичные для амилоидоза

Ортостатическая гипотония	
Гипотензия и нормотензия после длительной артериальной гипертензии	
Экхимозы, изменения и структуры цвета кожи (cutis laxa)	
Стеноз позвоночного канала	
Разрыв сухожилия бицепса	
Решетчатая дистрофия роговицы	
Плазмоклеточная дискразия	
Хронические системные воспалительные состояния	
Периорбитальная пурпура	

Специфичные для болезни Фабри

Нейропатическая боль	
Ангиокератомы	
Гипогидроз/ангидроз	
Инсульт или транзиторные ишемические атаки в возрасте <50 лет	
Лихорадка неясной этиологии	

Плохая переносимость жары	
---------------------------	--

Специфичные для мукополисахаридозов

Гаргоилизм: большая голова, высокий лоб, широкие ноздри, толстые губы	
Грыжи (пупочная, паховая) в анамнезе	
Хронический ринит, отит	
Нарушение походки и осанки	

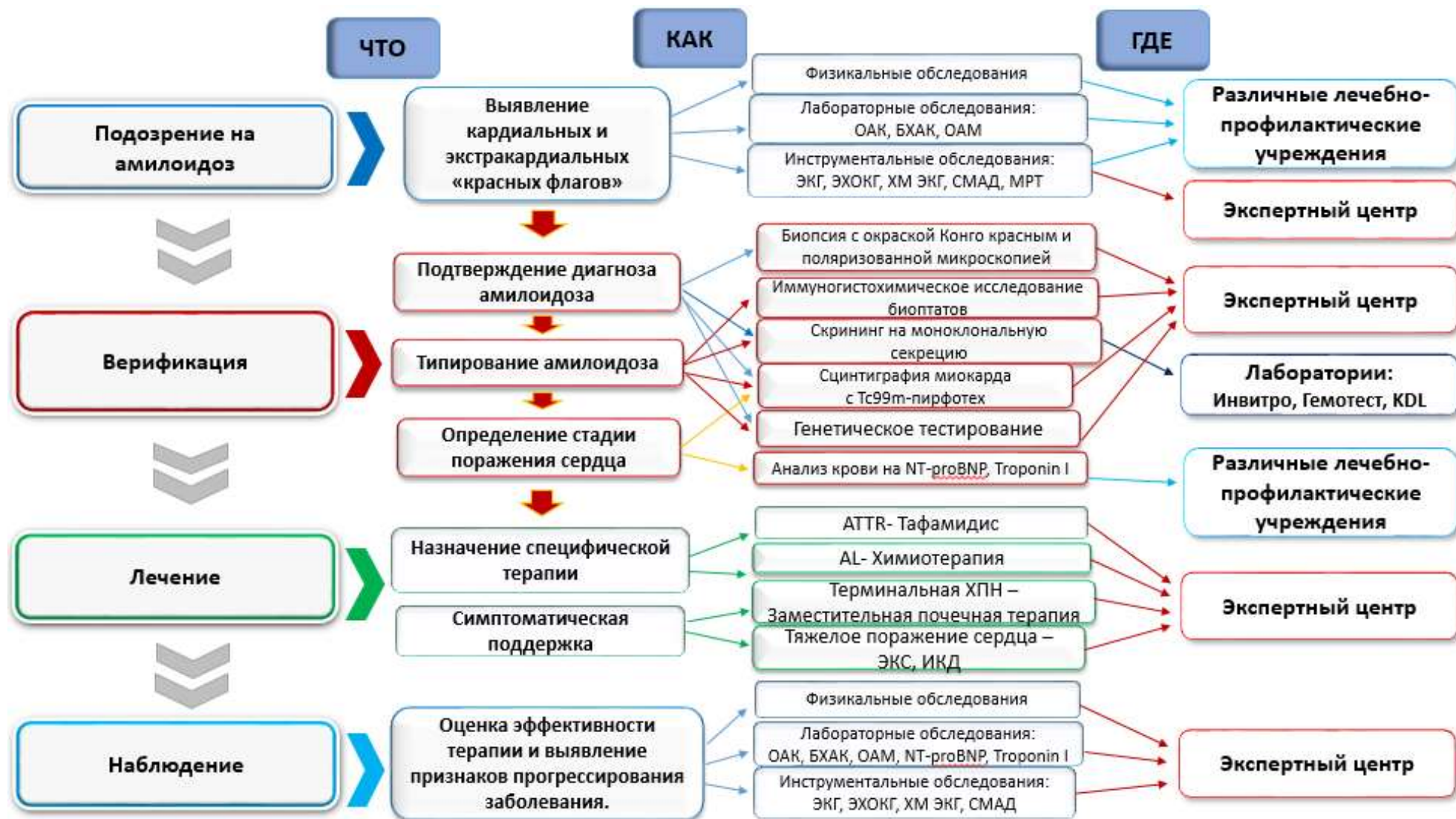
Кардиальные маркеры

Необъяснимое утолщение стенки левого желудочка ≥ 12 мм	
Нарастающее утолщение стенки левого желудочка неясной причины	
Утолщение межпредсердной перегородки $>7,3$ мм	
Зернистость и/или повышенная эхогенность миокарда	
Утолщение створок МК >4 мм, АК $>1,5$ мм при отсутствии ревматизма в анамнезе	
Поражение правых отделов сердца: утолщение стенки ПЖ >5 мм, снижение TAPSE <17 мм, дилатация правого предсердия, утолщение створок трикуспидального клапана.	
Нарушение диастолической функции (е' бокового отдела фиброзного кольца МК $\leq 10,55$ см/с, е' септального отдела фиброзного кольца МК $<8,39$ см/с)	
Признак «5-5-5» (s', e' и a' тканевые скорости <5 см/с)	
Перикардальный выпот	
Короткий интервал PR на ЭКГ	
WPW-синдром	
«Рубцовые» изменения на ЭКГ без подтвержденного ИМ по данным коронароангиографии или повышения тропонина.	
Сумма амплитуд комплексов QRS на ЭКГ в отведениях от конечностей <30 мм	
Индекса Соколова-Лайона (SV1 + RV5 или RV6) $<1,85$ мВ	
Низкий вольтаж QRS	
Индекс MLI $>4,38$ (Индекс MLI - масса миокарда ЛЖ, индексированная к площади поверхности тела, деленная на сумму амплитуд комплексов QRS на ЭКГ в отведениях от конечностей в мм – г/м ² /мм)	
Индекс MBc $>67,67$ г/м ² /мВ (Индекс MBc - отношение массы	

миокарда к вольтажу на ЭКГ рассчитывалось как масса миокарда ЛЖ, индексированная к площади поверхности тела, деленная на индекс Соколова-Лайона (SV1 + RV5 или RV6) в мВ)	
Необъяснимые нарушения ритма и проводимости	
Нарушение вариабельности сердечного ритма (SDANNi <105 мс, циркадный индекс <1,185, TINN<511,7 мс)	
Диагностированная ГКМП, РКМП без типичного генетического субстрата	
ХСНсФВ неясной этиологии	
Непереносимость ИАПФ или бета-блокаторов	
Непропорциональное тяжести СН повышение NT-proBNP	
Персистирующее повышение уровня тропонина	
Снижение продольной функции ЛЖ с apical sparing	
Аортальный стеноз с парадоксальным low flow/low gradient	
Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное позднее накопление гадолиния/ Фиброз миокарда	

Приложение В

1. Схема маршрутизации пациентам с амилоидозом и с подозрением на амилоидоз.



2. Шаговая инструкция получения тафамидиса при ATTR-амилоидозе

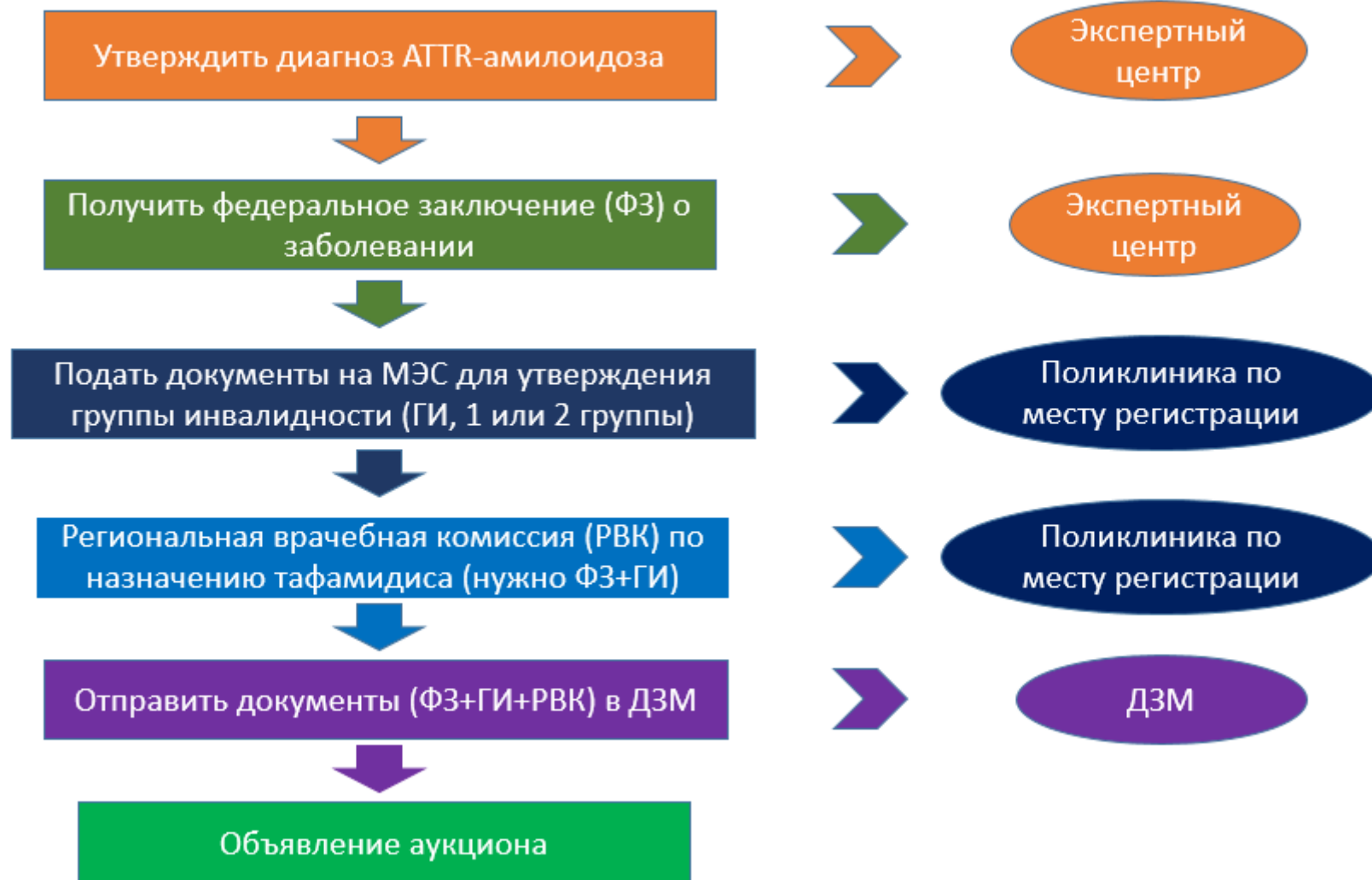


Таблица В.1. Центры, где возможно провести скрининг на моноклональную секрецию для исключения AL-амилоидоза (свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда)

Название центра	Центры в Москве и МО	Контактные информации	Веб-сайт
Инвитро	333 офиса в Москве	8 (495) 363-0-363; email: info@invitro.ru	https://www.invitro.ru
Лаборатории Гемотест	241 отделение в Москве	8 (800) 550-13-13; email: client@gemotest.ru	https://gemotest.ru
Лаборатории KDL	Более 80 офисов в Москве и МО.	8 495 266 36 13; email: info@kdl.ru	https://kdl.ru

Таблица В.2. Экспертные центры по амилоидозу

Название центра	Отделение	Адрес центра, телефон, email	Веб-сайт
НМИЦК им. Ак. Е.И. Чазова	Экспертный центр по амилоидозу сердца	Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а 8 (495) 150-44-19; info@cardioweb.ru	Экспертный центр по амилоидозу сердца (cardio.ru)
НМИЦ им. В.А.Алмазова	Группа амилоидоза	Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; 8 (812) 660-37-06; pmu@almazovcentre.ru	Группа амилоидоза (almazovcentre.ru)
НМИЦ ТПМ	Кардиологическое отделение	Москва, Петроверигский пер. 10 8 (495) 212-07-13; pr-gnicpm@mail.ru	Кардиологическое отделение (gnicpm.ru)
ГКБ №31 им академика Г.М Савельевой	Центр по инфильтративным заболеваниям сердца (Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ РНИМУ)	Москва, ул. Лобачевского д. 42, кор.6, каб.528; 8 (977) 193-79-29; truongthianh0302@gmail.com	ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой (gkb-31.ru)

Таблица В.3. Центры, где возможно провести сцинтиграфию с Тс-99m-Пирфотех в Москве

Название центра	Отделение	Адрес центра, телефон, email	Веб-сайт
НМИЦК им. Ак. Е.И. Чазова	Отдел радионуклидной диагностики и позитронно- эмиссионной томографии	Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а 8 (495) 150-44-19; info@cardioweb.ru	<u>Отдел радионуклидной диагностики</u> (cardioweb.ru)
ЦВКГ им. А.А. Вишневского	Отделение радиоизотопной диагностики радиологического центра	Красногорск, п.Новый, д.1; 8 (499) 645-52-34; 3hospital@mil.ru	<u>Рентгенологический центр</u> (raystudio.ru)
ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова	Отделение радиоизотопной диагностики №44	Москва, Ленинский пр-кт, 10к8 8 (495) 954-49-02; siogkb1@zdrav.mos.ru	<u>Отделения</u> (gkb1.ru)
ГКБ №50	Лаборатория радиоизотопной диагностики	Москва, ул. Вучетича, д. 21; 8 (495) 870-36-12; gkb50@zdrav.mos.ru	<u>Лаборатория радиоизотопной диагностики</u> - (50gkb.ru)
ГКБ им. Д.Д. Плетнева	Радиоизотопная лаборатория	Москва, ул. 11-я Парковая, д.32, корпус 2, 7 этаж; 8 (495) 465-40-71; rll-pletneva@yandex.ru	<u>Радиоизотопная лаборатория</u> (gkb57.ru)
НИИ СИ им. Н.В. Склифосовского	Отделение радиоизотопной диагностики	Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3; 8 (495) 280-15-61; sklif@zdrav.mos.ru	<u>Отделение радиоизотопной диагностики</u> (mos.ru)

Можно проводить по ОМС по направлению поликлиники по месту жительства.

Приложение Г

Шкала 5-летнего риска внезапной сердечной смерти - HCM Risk-SCD (европейская модель с изменениями 2018 г.)

Параметры	Ответ/Значения
1. Семейный анамнез ВСС	Да/нет
2. Синкопы	Да/нет
3. НуЖТ	Да/нет
4. Максимальная толщина стенки ЛЖ (мм)	10-35
5. Возраст (лет)	16-80
6. Диаметр ЛП (мм)	28-67
7. Пиковый градиент давления в ВОЛЖ (мм рт.ст)	2-154
Параметры вносятся в "Калькулятор" на сайте http://doc2do.com/hcm/webHCM.html 5-летний риск ВСС рассчитывается по формуле $P = 1 - 0,998^{\text{exp(Прогностический индекс)}}$ где P - 5-летний риск ВСС Прогностический индекс = $0,15939858 * \text{Максимальная толщина стенки ЛЖ (мм)} - 0,00294271 * \text{Максимальная толщина стенки}^2 \text{ (мм}^2\text{)} + 0,0259082 * \text{Диаметр ЛП (мм)} + 0,00446131 * \text{Максимальный градиент ВОЛЖ (мм рт.ст.)} + 0,4583082 * \text{Семейный анамнез ВСС} + 0,95263 * \text{НуЖТ} + 0,71650361 * \text{Необъяснимые Синкопы} - 0,01799934 * \text{Возраст на момент клинической оценки (лет)}$	
Ключ (интерпретация)	
ИКД*** показан, если риск 6%; ИКД*** может быть рассмотрен, если риск 4%, но < 6%; ИКД***, как правило, не показан, если риск < 4%.	

Сокращение: ВСС (SCD) – внезапная сердечная смерть, HCM – гипертрофическая кардиомиопатия, ЛП – левое предсердие, ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, НуЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия

Факторы риска	Варианты								Баллы
ФВ ЛЖ, %	<20	20–24	25–29	30–34	35–39	≥40			
	+7	+6	+5	+3	+2	0			
Возраст, годы	<55	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	≥80		
ФВ ЛЖ <30%	0	+1	+2	+4	+6	+8	+10		
ФВ ЛЖ 30–39%	0	+2	+4	+6	+8	+10	+13		
ФВ ЛЖ ≥40%	0	+3	+5	+7	+9	+12	+15		
САД, мм рт. ст.	<110	110–119	120–129	130–139	140–149	≥150			
ФВ ЛЖ <30%	+5	+4	+3	+2	+1	0			
ФВ ЛЖ 30–39%	+3	+2	+1	+1	0	0			
ФВ ЛЖ ≥40%	+2	+1	+1	0	0	0			
Индекс массы тела, кг/м ²	<15	15–19	20–24	25–29	≥30				
	+6	+5	+3	+2	+1				
Класс NYHA	I	II	III	IV					
	0	+2	+6	+8					
Креатинин, мкмоль/л	<90	90–109	110–129	130–149	150–169	170–209	210–249	≥250	
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+8	
Мужской пол		+1							
Курение		+1							
СД		+3							
ХОБЛ		+2							
ХСН в последние 18 лет		+2							
Без бета-блокаторов		+3							
Без ИАПФ/БРА		+1							
Итого									
Интерпретация: Сумма баллов варьируется от 0 баллов (1,5% для 1-летнего риска и 3,9% для 3-летнего риска смертности) до 50 баллов (84,2% для 1-летнего риска и 98,5% для 3-летнего риска смертности). Низкий риск: 3-летний риск смертности <23%, средний риск - от 23% до 39%, высокий риск > 39%. Шкала доступна пользователями сети интернет по адресу www.heartfailure-risk.org)									

Приложение Е.

Опросник SF - 36 «Оценка качества жизни»

Ф.И.О. _____

Дата заполнения _____

1. Как бы Вы в целом оценили состояние Вашего здоровья
(обведите одну цифру)

Отличное

Очень хорошее

Хорошее

Посредственное

Плохое

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)

1 Значительно лучше, чем год назад

2 Несколько лучше, чем год назад

3 Примерно так же, как год назад

4 Несколько хуже, чем год назад

5 Гораздо хуже, чем год назад

1

2

3

4

5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?
(обведите одну цифру в каждой строке)

Да,
значительно
ограничиваетДа, немного
ограничиваетНет, совсем не
ограничивает

А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.

1

2

3

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.

1

2

3

В. Поднять или нести сумку с продуктами.

1

2

3

Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.

1

2

3

Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.

1

2

3

Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.

1

2

3

Ж. Пройти расстояние более одного километра.

1

2

3

З. Пройти расстояние в несколько кварталов.

1

2

3

И. Пройти расстояние в один квартал.

1

2

3

К. Самостоятельно вымыться, одеться.

1

2

3

4. Бывало ли за последние 4 недели так, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.

1 2

Б. Выполнили меньше, чем хотели.

1 2

В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.

1 2

Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).

1 2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешало

1

Немного

2

Умеренно

3

Сильно

4

Очень сильно

5

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.

1 2

Б. Выполнили меньше, чем хотели.

1 2

В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно

1 2

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)

1

Очень слабую

2

Слабую

3

Умеренную

4

Сильную

5

Очень сильную

6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала

1

Немного

2

Умеренно

3

Сильно

4

Очень сильно

5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель.

Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. (обведите одну цифру)	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? (обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение Ж.

ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО (ШОКС, модификация В.Ю. Мареева, 2000 г)

	0	1	2	3
1. Одышка	Нет	При нагрузке	В покое	
2. Изменился ли за последнюю неделю вес	Нет	Увеличился		
3. Жалобы на перебои в работе сердца	Нет	Есть		
4. В каком положении находится в постели	Горизонтально	С приподнятым головным концом (+2 подушки)	1 + ночные удушья	Сидя
5. Набухшие шейные вены	Нет	Лежа	Стоя	
6. Хрипы в легких	Нет	Нижние отделы (до 1/3)	До лопаток (до 2/3)	Над всей поверхностью легких
7. Наличие ритма галопа	Нет	Есть		
8. Печень	Не увеличена	До 5 см	Более 5 см	
9. Отеки	Нет	Пастозность	Отеки	Анасарка
10. Уровень АД	>120	100-120	<100	

Сумма баллов – от 0 (полное отсутствие признаков ХСН) до 20 (критическая ХСН)

По ШОКС баллы соответствуют

I ФК до 3,5 баллов

II ФК 3,5-5,5 баллов

III ФК 5,5-8,5 баллов

IV ФК более 8,5 баллов

Приложение 3.

Таблица 3.1 Исходные данные для расчета чувствительности и специфичности разных показателей при дифференциации амилоидоза от ГКМП.

Показатели		Амилоидоз (n)	ГКМП (n)
Возраст >61 год	Наличие	61	18
	Отсутствие	20	69
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, n (%)	Наличие	48	24
	Отсутствие	9	60
Обструкция ВОЛЖ, n (%)	Отсутствие	61	35
	Наличие	0	50
Систолического движения ПСМК, n (%)	Отсутствие	61	47
	Наличие	0	38
ХСН III-IV ФК, n (%)	Наличие	49	27
	Отсутствие	26	60
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	Наличие	42	12
	Отсутствие	29	65
Артериальная гипотензия, n (%)	Наличие	21	1
	Отсутствие	60	86
Протеинурия >0,035 г/л	Наличие	38	21
	Отсутствие	22	65
Низкий вольтаж на ЭКГ, n (%)	Наличие	28	1
	Отсутствие	26	86
Зернистость миокарда, n (%)	Наличие	34	0
	Отсутствие	27	87
Кальциноз, утолщение створок, n (%)	Наличие	50	14
	Отсутствие	9	87
Гидроперкард, n (%)	Наличие	36	10
	Отсутствие	41	77
Признаки легочной гипертензии, n (%)	Наличие	37	25
	Отсутствие	21	42

Таблица 3.2 Исходные данные для расчета чувствительности и специфичности разработанной шкалы по ее сумме баллов

Пороговое значение по сумме баллов шкалы		Амилоидоз (n)*	ГКМП (n)*
≤ 0	$\geq$ Пороговое значение	64	≥ 47
	$<$ Пороговое значение	0	≤ 28
1	$\geq$ Пороговое значение	63	8
	$<$ Пороговое значение	1	67
2	$\geq$ Пороговое значение	60	5
	$<$ Пороговое значение	4	70
3	$\geq$ Пороговое значение	55	2
	$<$ Пороговое значение	9	73
≥ 4	$\geq$ Пороговое значение	≤ 50	0
	$<$ Пороговое значение	14	75

*- Валидное число в разработанной шкале: Амилоидоз, n=64; ГКМП, n=75

Таблица 3.3 Исходные данные для расчета чувствительности и специфичности ЭХОКГ показателей при дифференциации амилоидоза от ГЛЖ без ИЗС.

Показатели		Амилоидоз (n)	ГЛЖ без ИЗС (n)
Толщина МПП $\geq 7,3$ мм	Наличие	27	0
	Отсутствие	6	30
Длп $\geq 45,3$ мм	Наличие	17	5
	Отсутствие	16	25
иКСОлп $> 33,4$ мл	Наличие	28	14
	Отсутствие	5	16
иКСОпп $> 26,4$ мл/м ²	Наличие	26	12
	Отсутствие	7	18
Диастолическая дисфункция ≥ 2 тип	Наличие	22	3
	Отсутствие	11	27
Е/е' $> 6,78$	Наличие	30	8

Показатели		Амилоидоз (n)	ГЛЖ без ИЗС (n)
	Отсутствие	3	22
Зернистость миокарда и/или повышенная эхогенность	Наличие	20	1
	Отсутствие	13	29
Утолщение МК ≥ 4 мм	Наличие	28	7
	Отсутствие	5	23
Утолщение АК $>1,5$ мм	Наличие	23	9
	Отсутствие	10	21
Тмжп $>17,8$ мм	Наличие	16	7
	Отсутствие	17	23
Тзс $>15,6$ мм	Наличие	14	5
	Отсутствие	19	25
Тпж $\geq 4,3$ мм	Наличие	28	11
	Отсутствие	5	19
Гидроперикард	Наличие	15	2
	Отсутствие	18	28
ХСН III-IV ФК по NYHA	Наличие	16	4
	Отсутствие	17	26
SF36- PCS $\leq 34,47$ баллов	Наличие	26	4
	Отсутствие	7	26
е' латеральный $\leq 10,55$ см/с	Наличие	28	7
	Отсутствие	5	23
е' медиальный $<8,39$ см/с	Наличие	26	4
	Отсутствие	7	26
s латеральный $\leq 6,92$ см/с	Наличие	21	1
	Отсутствие	12	29
s медиальный $\leq 7,55$ см/с	Наличие	23	7
	Отсутствие	10	23
TAPSE $\leq 20,2$ мм	Наличие	22	7
	Отсутствие	11	23
MLi $\geq 4,38$ г/м ² *мм	Наличие	25	5
	Отсутствие	8	25
MBc $>67,67$ г/м ² *мВ	Наличие	23	9
	Отсутствие	10	21

Таблица 3.4 Исходные данные для расчета чувствительности и специфичности разных показателей при дифференциации мукополисахаридозов от ГЛЖ без ИЗС.

Показатели		Мукополисахаридозы (n)	ГЛЖ без ИЗС (n)
Утолщение МК >5 мм	Наличие	24	1
	Отсутствие	8	29
Пролапс МК	Наличие	13	4
	Отсутствие	19	26
Повышенная эхогенность миокарда	Наличие	11	1
	Отсутствие	21	29
Зубец Q на ЭКГ	Наличие	25	12
	Отсутствие	7	18
Асимметричное утолщение стенки ЛЖ	Наличие	25	13
	Отсутствие	7	17
ST-T изменение	Отсутствие	30	15
	Наличие	2	15
ЭКГ-признаки ГЛЖ	Отсутствие	27	11
	Наличие	5	19

Таблица 3.5 Исходные данные для расчета чувствительности и специфичности ЭКГ и ХМ ЭКГ показателей при дифференциации амилоидоза от ГЛЖ без ИЗС.

Показатели		Амилоидоз (n)	ГЛЖ без ИЗС (n)
Сумма амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей ≤ 30 мм	Наличие	21	10
	Отсутствие	12	20
Индекс Соколова-Лайона <1,85 мВ	Наличие	23	7
	Отсутствие	10	23
SDNNi $\leq 46,1$ мс	Наличие	24	8
	Отсутствие	9	22
SDANNi <105 мс	Наличие	30	4
	Отсутствие	3	26

Показатели		Амилоидоз (n)	ГЛЖ без ИЗС (n)
Циркадный индекс <1,185	Наличие	31	4
	Отсутствие	2	26
TINN <511,7 мс	Наличие	30	8
	Отсутствие	3	22
pNN50 <7,12 %	Наличие	26	8
	Отсутствие	7	22
rMSSD <25,9 мс	Наличие	26	9
	Отсутствие	7	21
НЖЭС >21/сутки	Наличие	25	13
	Отсутствие	8	17
ЖЭС >37/сутки	Наличие	21	4
	Отсутствие	12	26
Куплеты ЖЭС	Наличие	16	1
	Отсутствие	17	29
НуЖТ	Наличие	8	0
	Отсутствие	25	30

Благодарности

Проведение данного исследования и его публикация стали возможны благодаря многим людям и организациям.

Больше всего я благодарен моему научному руководителю Резник Елене Владимировне, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова за значимые замечания, важнейшие советы и за помощь на всех этапах выполнения диссертации.

От души благодарю моего научного консультанта Семячкину Аллу Николаевне, доктора медицинских наук, главного научного сотрудника отдела клинической генетики НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России за значимые замечания, важные советы при проведении настоящего исследования.

Выражаю глубокую признательность официальным оппонентам за высококвалифицированные и объективные отзывы, которые позволили выявить недостатки и глубже понять значение выполненной нами работы, а также за общую положительную оценку диссертации.

Искренне благодарен Школьниковой Марии Александровне, доктору медицинских наук, руководителю Федерального детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма Министерства здравоохранения Российской Федерации за предоставление возможности набора пациентов и обследовании родственников больных, значимые замечания и за помощь при выполнении диссертации.

Хотелось бы выразить благодарность Гендлину Геннадию Ефимовичу, доктору медицинских наук, профессору кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова ЛФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова за значимые замечания, важные советы по оформлению диссертации.

Автор выражает признательность коллективу ГКБ №31 им. академика Г.М.

Савельевой: президенту, доктору медицинских наук, члену-корреспонденту РАН Голухову Георгию Натановичу; главному врачу, кандидату медицинских наук Ефремовой Наталье Михайловне; кандидату медицинских наук, зав. отделением кардиологии Емельяновичу Дмитрию Евгеньевичу; зав. терапевтическим отделением Анисимовой Марине Александровне; кандидату медицинских наук, зав. отделением неврологии для больных с ОНМК Шурдумовой Марине Хасановне; доктору медицинских наук, главному патологоанатому Департамента здравоохранения г.Москвы, зав. патологоанатомическим отделением Михалевой Людмиле Михайловне и др., за помощь при проведении настоящего исследования.

Особо благодарен НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и лично заместителю директора института по лечебной работе, доктору медицинских наук, зав. отделения детской кардиологии и аритмологии Ковалёву Игорю Александровичу; доктору медицинских наук, профессору кафедры нейро-и патопсихологии, факультета развития клинической и специальной психологии Воиновой Виктории Юрьевне; ведущему научному сотруднику отдела клинической генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Боченкову Сергею Викторовичу; зав. педиатрическим отделением врождённых и наследственных заболеваний, кандидату медицинских наук, зав. детским кардиологическим отделением Миклашевич Ирине Михайловне; зав. отделением клинической и интервенционной аритмологии Соловьеву Владиславу Михайловичу; зав. отделением функциональной диагностики нарушений сердечного ритма Борцовой Елене Николаевне; врачу ультразвуковой диагностики Политовой Надежде Мидушевне; врачу функциональной диагностики Пановой Елене Васильевне; врачу генетику Дживанширян Гоар Владимировне; врачу генетику Данцевой Марии Александровне; врачу генетику Курамагомедовой Рабиат Газимагомедовне за помощь при проведении настоящего исследования.

Хочется выразить благодарность коллективу ГКБ им. В.П. Демикова,

главному врачу, кандидату медицинских наук Сметаниной Светлане Васильевне; кандидату медицинских наук, зав. кардиологическим отделением Кудиновой Марии Александровне за помощь при проведении настоящего исследования.

Выражаю благодарность коллективу ГКБ им. В.И. Буянова, главному врачу, кандидату медицинских наук Саликову Александру Викторовичу; кандидату медицинских наук, заместителю главного врача по организационно-методической работе Сиреновой Ирине Олеговне; зав. патологоанатомическим отделением Петренко Наталье Владимировне; врачу- патологоанатому Степановой Елене Александровне за помощь при проведении настоящего исследования.

Выражаю благодарность коллективу ГКБ им. Д.Д. Плетнева и лично аспиранту кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Нгуену Хоанг Кыонгу за помощь при проведении настоящего исследования.

Выражаю благодарность коллективу ГКБ № 52 ДЗМ и лично кандидату медицинских наук, руководителю научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки Котенко Олегу Николаевичу; кандидату медицинских наук, зав. консультативно-диагностическим нефрологическим отделением Виноградову Владимиру Евгеньевичу за помощь при проведении настоящего исследования.

Автор выражает признательность НМИЦ ТПМ Минздрава России, искренне благодарен кандидату медицинских наук Мясникову Роману Петровичу за значимые замечания, важные советы и за помощь при выполнении диссертации; врачу-терапевту Кудрявцевой Марии Максимовне за помощь при проведении настоящего исследования.

Хотелось бы выразить благодарность Морозовской ДГКБ ДЗМ и лично зав. отделением наследственных нарушений обмена веществ Краснощековой Нине Александровне; врачу-педиатру Мартыненко Людмиле Евгеньевне.

Выражаю благодарность коллективу НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.

Чазова и лично кандидату медицинских наук, старшему научному сотруднику отдела томографии Устюжанину Дмитрию Владимировичу за помощь при проведении настоящего исследования.

Хотелось бы выразить благодарность ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и лично врачу-нефрологу консультативно-диагностического центра Артёмову Дмитрию Владимировичу за помощь при проведении настоящего исследования.

Выражаю благодарность коллективу Городской поликлиники № 212 и лично главному врачу, кандидату медицинских наук Смирнову Андрею Павловичу; заместителю главного врача по медицинской части Баринovu Василию Владимировичу при проведении настоящего исследования.

Это исследование не было бы осуществлено без значительной помощи моих коллег с кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Хочется выразить благодарность доктору медицинских наук, профессору кафедры Журавлеву Александру Константиновичу; кандидату медицинских наук, доценту, зав. учебной частью кафедры Могутовой Полине Александровне; кандидату медицинских наук, доценту кафедры Апариной Татьяне Викторовне; кандидату медицинских наук, доценту кафедры Столбовой Софьи Константиновне; ассистенту кафедры Вилову Владиславу Владимировичу за значимые замечания и за помощь в выполнении диссертации.

Позвольте выразить огромную благодарность всем тем, кто принял участие в исследовании, подготовке, представлении, публичной защите и обсуждении моей диссертации!