

Никифорова Т. В.¹, Чарая К. В.¹, Щекочихин Д. Ю.^{1,2}, Магомедова З. М.^{1,2}, Енокян М. С.¹, Воловченко А. Н.¹, Хамзатханова А. Х.¹ Старовойтова Т. А.², Богданова А. А.^{1,2}, Каралкин А. В.², Паша С. П.², Першина Е. С.^{1,2}, Грачев А. Е.³, Жиров И. В.⁴, Андреев Д. А.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА ПРИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В РОССИИ

Цель	Оценить распространенность амилоидной кардиомиопатии вследствие транстиретинового амилоидоза (ATTR – transthyretin amyloidosis) и амилоидоза легких цепей (AL – Immunoglobulin light chain) среди пациентов с гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП) ≥ 14 мм в возрасте 65 лет и старше.
Материал и методы	В период с января по август 2023 г. включены 60 пациентов (средний возраст $7,2 \pm 7,3$ года, 34 (56,67%) мужчины). Пациентам, соответствующим критериям включения, проводились эхокардиографическое исследование с определением продольной деформации миокарда, сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирфотеха, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и тропонина I, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением свободных легких цепей. При наличии степени поглощения радиофармпрепарата 2 и 3 (Grade 2 и 3) по данным сцинтиграфии проводилось молекулярно-генетическое исследование с целью дифференциальной диагностики дикого (wtATTR – wild-type transthyretin amyloidosis) и наследственного/вариантного (hATTR – hereditary ATTR) типа ATTR-КМП.
Результаты	Согласно результатам сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирфотеха, степень накопления Grade 3 в отсутствие моноклональной секреции выявлена в 5 (8,3%) случаях, 2-я степень контрастирования в отсутствие моноклональной секреции выявлена у 6 (10%) пациентов. Миеломная болезнь, осложнившаяся AL-амилоидозом, и первичный AL-амилоидоз выявлены у 5 (8,3%) пациентов.
Заключение	Среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет с гипертрофией МЖП ≥ 14 мм амилоидная кардиомиопатия выявлена в 20% случаев (12 больных), среди них 5 случаев (8,3%) AL-амилоидоза и 7 случаев (11,7%) ATTR-амилоидоза.
Ключевые слова	Гипертрофия левого желудочка; амилоидоз; транстиретиновая кардиомиопатия
Для цитирования	Nikiforova T.V., Charaya K.V., Shchekochikhin D.Yu., Magomedova Z.M., Enokyan M.S., Volovchenko A.N. et al. Primary Data on ATTR-Amyloidosis Prevalence Among Elderly Patients With Left Ventricular Hypertrophy in Russia. Kardiologiia. 2024;64(4):54–60. [Russian: Никифорова Т.В., Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Магомедова З.М., Енокян М.С., Воловченко А.Н. и др. Первые данные о распространенности транстиретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России. Кардиология. 2024;64(4):54–60].
Автор для переписки	Никифорова Татьяна Вячеславовна. E-mail: attrcmp@gmail.com

Введение

Амилоидоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, при которых растворимые белки плазмы откладываются во внеклеточном пространстве в виде аномального фибриллярного гликопротеида [1]. В кардиологической практике основное значение придается двум вариантам амилоидоза – амилоидозу легких цепей, или AL-амилоидозу (AL – Immunoglobulin light chain), и транстиретиновому (ATTR – transthyretin amyloidosis), или ATTR-амилоидозу [2]. Оба варианта традиционно считались редкими заболеваниями с крайне неблагоприятным прогнозом, поражающими пожи-

лых пациентов и диагностируемыми в основном по данным аутопсии [3].

Благодаря улучшению инструментальной диагностики – появлению в клинической практике сцинтиграфии миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП) – стали возможны неинвазивная постановка диагноза ATTR-амилоидной кардиомиопатии (КМП) и разработка протоколов прижизненной диагностики заболевания. Исследования последних лет показали, что оба варианта ATTR-амилоидной КМП (дикий, ранее именуемый «старческий», и наследственный) являются причинами быстро прогрессирующей сердечной

недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Разработка новых лекарственных препаратов – стабилизаторов тетрамера АТТР-амилоида, продемонстрировавшая улучшение прогноза и функционального состояния пациентов при раннем начале терапии, определила необходимость своевременной постановки диагноза [4]. В настоящее время единственным зарегистрированным специфическим препаратом – стабилизатором тетрамера АТТР-амилоида для терапии АТТР-КМП, является тафамидис [5].

Известно, что распространенность АТТР-КМП среди пожилых пациентов с гипертрофией ЛЖ 12–14 мм колеблется от 18 до 34% и во многом определяется возможностями диагностики и возрастным составом исследуемых групп [6]. При этом данные о распространенности АТТР-КМП в Российской Федерации отсутствуют. Клинические работы, посвященные амилоидной кардиомиопатии, ограничены описанием серии случаев.

Цель

Оценить распространенность амилоидной кардиомиопатии вследствие транстиретинового амилоидоза (АТТР – transthyretin amyloidosis) и амилоидоза легких цепей (AL – Immunoglobulin light chain) среди пациентов с гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП) ≥ 14 мм в возрасте 65 лет и старше.

Материал и методы

Представлены промежуточные результаты за период с января по август 2023 г. проспективного когортного исследования распространенности АТТР-КМП, в которое были включены пациенты, соответствующие двум критериям включения:

- 1) возраст ≥ 65 лет;
- 2) гипертрофия МЖП ≥ 14 мм.

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

В исследование не включали пациентов при наличии:

- 1) известного ранее диагноза инфильтративной КМП, гипертрофической кардиомиопатии, тяжелого аортального стеноза (площадь открытия аортального клапана менее $0,75 \text{ см}^2$, средний градиент давления более 40 мм рт. ст., максимальная скорость более 4 м/с), болезни накопления;
- 2) инфаркта миокарда (ИМ) давностью менее 4 нед;
- 3) недавних травм грудной клетки и оперативных вмешательств с торакотомией в анамнезе;
- 4) регулярного приема гидроксихлорохина в течение последних 4 нед;
- 5) неспособности подписать информированное согласие либо отказа от дальнейшего участия в исследовании.

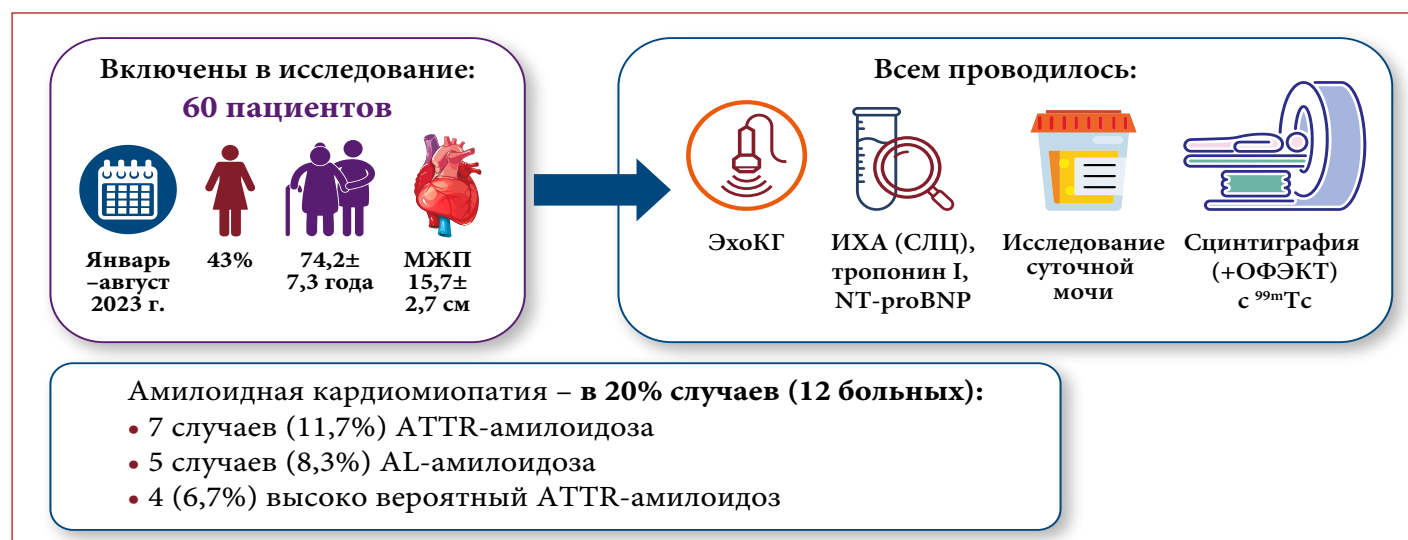
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (№ 25–22 от 08.12.22).

В исследование включались пациенты, направленные из сторонних организаций с установленной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) 14 мм и более по ЭхоКГ. Всем больным выполнялась повторная ЭхоКГ на аппарате VIVID E95. При подтверждении наличия гипертрофии пациенты включались в данное исследование после заполнения формы информированного согласия.

Определяли выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), проводили физикальный осмотр.

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартному протоколу [7]. При обследовании всех пациентов использовалась спекл-трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Imaging) с оценкой глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (GLS – global longitudinal strain). Регистровали 12-канальную ЭКГ.

Центральная иллюстрация. Распространенность АТТР-амилоидоза в РФ



Проводили забор образцов венозной крови для определения уровней концевой фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина I. Уровень креатинина сыворотки крови оценивался из данных предоставленной пациентом медицинской документации давностью не более 3 мес. Уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывался по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula). Изучалась медицинская документация, предоставленная пациентом, в том числе данные холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

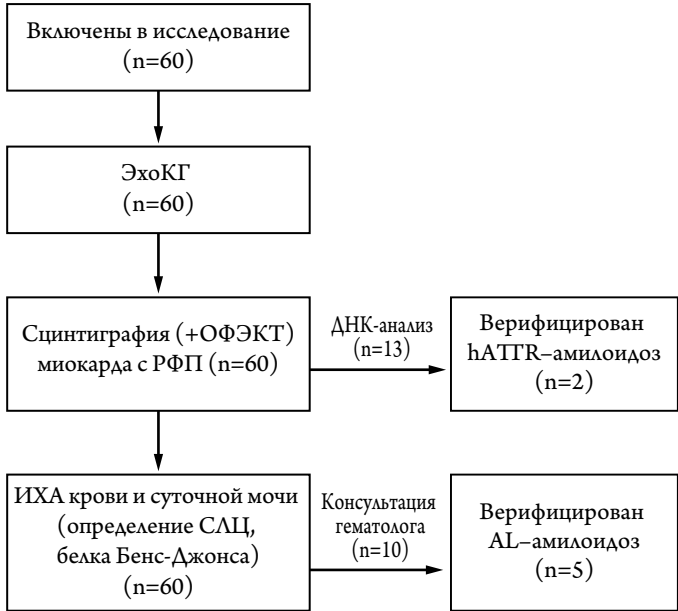
Всем участникам проводился иммунохимический анализ (ИХА) образцов сыворотки крови и образца из 20–30 мл суточной мочи, включающий электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией (Sebia, Франция), определение содержания свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови методом нефелометрии с использованием наборов клонус (Trimer Diagnostics) на анализаторе Image 800 (Beckman Coulter). При выявлении моноклональной секреции проводилась консультация гематолога, в том числе с целью определения показаний для трепанобиопсии костного мозга и аспирационной биопсии подкожного жира.

Всем пациентам выполнялось радионуклидное исследование сердца, включающее в себя прицельное планарное исследование и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) сердца. Исследование выполнялось на двухдетекторной ротационной гамма-камере «Discovery NM/CT 670» с коллиматорами высокого разрешения для низких энергий (LEHR) и КТ-подсистемой. В качестве РФП, вводимого внутривенно, использовался препарат «Пирфотех, ^{99m}Tc» (отечественный аналог пирофосфата), активность которого составляла 700–740 МБк (19–20 мКи) в объеме 1 мл. Исследование и интерпретация результатов проводились на основании рекомендаций Международной ассоциации по мультимодальной визуализации при сердечном амилоидозе (2019) [8, 9].

Поглощение миокардом РФП 2-й или 3-й степени (Grade 2–3) интерпретировалось как характерное для ATTR-амилоидоза. Этой группе пациентов проводилось молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена транстиретина (TTR) с целью дифференциальной диагностики дикого (wtATTR) и наследственного/вариантного (hATTR) типа ATTR-КМП.

Окончательный диагноз ATTR-амилоидоза ставился на основании результатов сцинтиграфии с пирофосфатом технеция – при наличии поглощения РФП степени 2–3 и наличии симптомов и лабораторно-инструментальных при-

Рисунок 1. Дизайн исследования ЭхоКГ



ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; РФП – радиофармпрепарат; ИХА – иммунохимический анализ; СЛЦ – свободные легкие цепи.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Результат
Возраст, годы, M±SD	74,2±7,3
Пол мужской, n (%)	34 (57)
ИБС, n (%)	19 (31,6)
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	12 (20)
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	10 (16,6)
Стенокардия напряжения, n (%)	3 (5)
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (85)
ФП/ТП, n (%)	24 (40)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (20)
ХСН ФК III–IV, n (%)	11 (18,3)
Синдром запястного канала, n (%)	4 (6,7)
NT-proBNP > 300 пг/мл, n (%)	45 (75)
АВ-блокада 1-й степени, n (%)	13 (21,6)
ГЛЖ по данным ЭКГ (критерии Соколова–Лайона), n (%)	11 (18,3)
Тропонин I > 0,023 нг/мл, n (%)	7 (11,7)
ФВ ЛЖ < 50%, n (%)	5 (8,3)
Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ, n (%)*	5 (8,3)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	2 (3,3)

* – Низкий вольтаж по данным ЭКГ определялся при соответствии одному из критериев: амплитуда всех QRS в стандартных отведениях менее 5 мм или в прекардиальных отведениях – менее 10 мм. ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий; АВ – атриовентрикулярная; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

знаков ХСН. AL-амилоидоз верифицировался у пациентов при наличии амилоида в результатах биопсии.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, США). Распределение количественных переменных проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Переменные с нормальным распределением описывали средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). В случае, если распределение отличалось от нормального, данные описывали медианой и межквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) и сравнивали при помощи непараметрических тестов. Сравнение групп по количественным переменным проводилось при помощи ANOVA. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их сравнения применяли критерий хи-квадрат или критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период с января по август 2023 г. в исследование включены 60 пациентов, отвечающих критериям включения. Средний возраст пациентов составил $74,2 \pm 7,3$ года, 34 (56,67%) пациента из них – мужчины. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Выраженность симптомов ХСН соответствовала I ФК по классификации NYHA у 3 (13,95%) пациентов, II ФК – у 30 (50%), III–IV ФК – у 11 (18,3%) пациентов.

Основные клинично-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

ИБС, определяемая как перенесенный ИМ, стенокардия напряжения (без функционального класса) или реваскуляризация в анамнезе в виде чрескожного коронарного вмешательства/коронарного шунтирования, имела у 19 (31,6%) пациентов.

По данным ЭхоКГ, средняя толщина МЖП пациентов составила $15,7 \pm 2,7$ мм, у 5 (8,3%) пациентов значения ФВ ЛЖ были менее 50%.

Медиана NT-proBNP составила 694 [317; 2180] пг/мл, средний уровень тропонина I – $0,017 \pm 0,02$ нг/мл. Повышенные значения NT-proBNP (>300 пг/мл) выявлены у 45 (75%) больных, тропонина I ($>0,023$ нг/мл) – у 7 (11,7%). Оба биомаркера оказались повышенными у 7 (11,7%) пациентов.

По данным ИХА, моноклональная секреция выявлена у 10 (16,7%) больных. При проведении трепанобиопсии миеломная болезнь, осложненная AL-амилоидозом, или первичный AL-амилоидоз, была подтверждена у 5 (8,3%) паци-

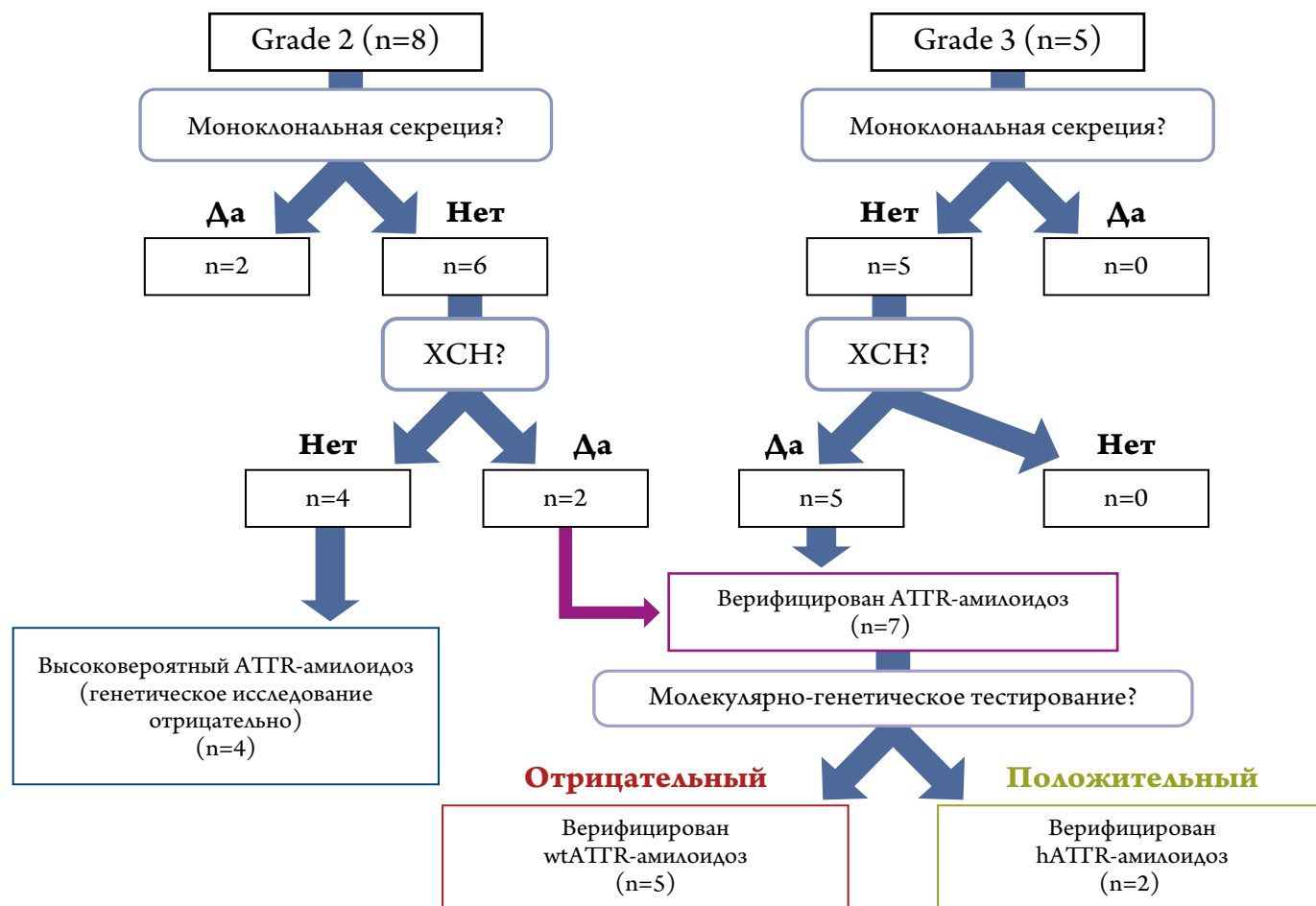
Таблица 2. Клинично-лабораторные характеристики пациентов в зависимости от степени накопления РФП

Показатель	Grade 0 (n=26)	Grade 1 (n=21)	Grade 2 (n=8)	Grade 3 (n=5)
Возраст, годы	$74,3 \pm 6,3$	$74,1 \pm 7,6$	$70 \pm 3,96$	$80,8 \pm 11,48$
Пол мужской, n (%)	14 (53,8)	13 (61,9)	3 (37,5)	4 (80)
АГ, n (%)	22 (84,6)	18 (85,7)	8 (100)	3 (60)
ФТ/ТП, n (%) *	7 (26,9)	13 (61,9)	2 (25)	2 (40)
Сахарный диабет, n (%)	6 (23)	5 (23,8)	1 (12,5)	0
ИБС, n (%)	5 (19,2)	9 (42,9)	4 (50)	1 (20)
ХСН III–IV ФК, n (%) **	2 (7,7)	4 (19)	1 (12,5)	4 (80)
Имплантация ЭКС, n (%)	1 (3,8)	3 (14,3)	0	0
Толщина МЖП, мм #	$16,2 \pm 3$	$14,7 \pm 2,7$	$15,2 \pm 1,57$	$17,6 \pm 0,9$
Толщина ЗСЛЖ, мм #	$12,9 \pm 1,9$	$12,45 \pm 1,9$	$11,9 \pm 1,5$	$16 \pm 1,2$
Тропонин I, нг/мл (0-0,023) **	$0,018 \pm 0,023$	$0,011 \pm 0,005$	$0,016 \pm 0,017$	$0,043 \pm 0,04$
NT-proBNP, пг/мл (0-133) *	610 [296; 1180]	650 [334; 2590]	388 [277; 1338]	9810 [4240; 10000]
Моноклональная секреция по данным иммунохимического анализа, n (%) *	1 (3,8)	6 (28,6)	2 (25)	1 (20)
GLS, %	$-13,4 \pm 2,9$	$-15,4 \pm 2,9$	$-16,3 \pm 3,2$	$-10,7 \pm 5,8$
ФВ ЛЖ, %	$60,1 \pm 5,4$	$56,6 \pm 9,4$	$60,4 \pm 6,8$	$57 \pm 4,1$
Низкий вольтаж по данным ЭКГ, n (%)	0	2 (9,5)	1 (12,5)	1 (2)
ГЛЖ по данным ЭКГ (критерии Соколова–Лайона), n (%)	7 (26,9)	3 (14,3)	1 (12,5)	0
АВ-блокада I-й степени, n (%)	4 (15,3)	4 (19)	2 (25)	2 (40)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	0	2 (9,5)	0	0
Окончательный диагноз				
AL-амилоидоз	1 (3,8)	2 (9,5)	2 (25)	0
ATTR-амилоидоз	0	0	2 (25)	5 (100)

* – $p < 0,05$ между группами; # – $p < 0,05$ между Grade 3 и остальными группами пациентов.

РФП – радиофармпрепарат; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий; АВ – атриовентрикулярная; ЭКС – электрокардиостимулятор; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; AL – Immunoglobulin amyloid light-chain; ATTR – Transthyretin amyloidosis.

Рисунок 2. Схема – изображение полученных результатов верификации амилоидоза у пациентов с накоплением РФП 2-3-й степени



Grade – степень накопления радиофармпрепарата; XCH – хроническая сердечная недостаточность; wtATTR – wild-type transthyretin amyloidosis, или ненаследственный (дикий) транстиретиновый амилоидоз; hATTR – hereditary ATTR наследственный/вариантный ATTR-амилоидоз

ентов, у 5 (8,3%) пациентов была выявлена моноклональная гаммапатия неуточненного генеза (МГНГ, MGUS).

По данным скintiграфии миокарда и ОФЭКТ, степень «свечения» миокарда (накопления РФП) Grade 3 выявлена у 5 (8,3%) пациентов, Grade 2 – у 8 (13,3%), Grade 1 – у 21 (35%), Grade 0 – у 26 (43,3%) пациентов. Характеристика пациентов в зависимости от степени накопления РФП представлена в таблице 2.

Согласно полученным данным, для пациентов с Grade 3 статистически значимо были характерны более высокие значения тропонина I, большая выраженность гипертрофии МЖП и задней стенки (ЗС) ЛЖ и более высокий ФК по классификации NYHA. У 46 (76,7%) пациентов отмечалось повышение уровня NT-proBNP более 300 пг/мл. Среди пациентов с Grade 2–3 у 5 (38,5%) были выявлены клинически выраженные признаки ХСН ФК III–IV.

По данным молекулярно-генетического исследования, у 2 пациентов со степенью накопления РФП Grade 3 был выявлен патогенный нуклеотидный вариант. В 1 случае мутация в экзоне 2 гена TTRc.148G>A (p.Val50Met) в гетерозиготном состоянии, во втором случае – в экзоне 3 гена TTR патогенный вариант c.323A>G (p.His108Arg) также в гете-

розиготном состоянии. Выявленные варианты неоднократно описаны при наследственном транстиретиновом амилоидозе. Соответственно, среди 13 пациентов с Grade 2–3 выявлено 2 случая ATTRv-амилоидоза.

В результате проведенного обследования 60 больных в возрасте 65 лет и старше с гипертрофией МЖП ≥ 14 мм было выявлено 5 (8,3%) случаев AL-амилоидоза и 7 (11,7%) случаев транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии. У пациентов с выявленным ATTR-амилоидозом (2 пациента с GRADE 2 по данным скintiграфии с РФП, 5 пациентов с GRADE 3) уровни NT-proBNP, GLS, тропонина I были изменены конкордантно. Высокововероятный ATTR-амилоидоз без клинических, инструментальных и лабораторных признаков выявлен у 4 пациентов. Данная группа больных находится в процессе динамического наблюдения. Графическое изображение полученных результатов верификации транстиретиновой кардиомиопатии представлено на рисунке 2.

Сравнительная характеристика клинических проявлений, лабораторных показателей, инструментальных данных и «красных флагов» заболевания среди больных с верифицированным AL- и ATTR-амилоидозом представлена в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с амилоидозом

Характеристики	AL-амилоидоз (n=5)	ATTR-амилоидоз (n=7)
Клинические признаки		
Снижение толерантности к физической нагрузке, n (%)	5 (100)	5 (71)
Полинейропатия, n (%)	3 (60)	5 (71)
Лабораторные признаки		
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	47 [35,8; 60,8]	53,5 [51,5; 54,8]
Протеинурия > 1,0 г/сут, n (%)	2 (40)	0
Тропонин I, нг/мл (0–0,023)	0,03±0,02	0,02±0,01
NT-proBNP, пг/мл (0–133)	9440 [8610; 11700]	4240 [1925; 9905]
Моноклональный компонент, n (%)	5 (100)	1 (14,3)
ЭКГ		
АВ-блокада, n (%)	1 (20)	3 (43)
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (60)	3 (43)
НЖТ, n (%)	0	2 (29)
БЛНПГ / БПНПГ, n (%)	1 (20)	1 (14)
Снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях, n (%)	1 (20)	1 (14)
ЭхоКГ		
МЖП, мм	14,8±2,1	17,1±1,2
GLS, %	–11,4±5,8	–10,9±5,3

AL – Immunoglobulin amyloid light-chain; ATTR – Transthyretin amyloidosis; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; АВ – атриовентрикулярная; НЖТ – наджелудочковая тахикардия (неустойчивые пароксизмы по данным холтеровского мониторирования ЭКГ); БЛНПГ / БПНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса / блокада правой ножки пучка Гиса; МЖП – межжелудочковая перегородка; GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка.

Обращают на себя внимание 4 пациента, у которых выявлено накопление РФП, соответствующее Grade 2, при этом клинических признаков ХСН, повышения уровней тропонина I, NT-proBNP не выявлено. Окончательный диагноз у этой группы пациентов не ясен.

Обсуждение

Представлены предварительные данные о распространенности ATTR-КМП среди российских пациентов в возрасте ≥65 лет с гипертрофией МЖП ≥14 мм. Эпидемиология амилоидоза в РФ до настоящего времени остается открытым вопросом. Известно, что выявляемость амилоидоза сердца на базе стационара г. Москвы в 2008–2019 гг. составила 12,6 на 100 000 человек [10].

За рубежом вопрос распространенности ATTR-КМП в настоящее время является предметом большого исследовательского интереса. Это связано как с возможностью неинвазивной диагностики заболевания, так и с разработкой специфической терапии, способной влиять на течение заболевания [3, 4].

Современный алгоритм диагностики, разработанный S. Bokhari и соавт. [2] и основанный на исследованиях с ^{99m}Tc-пирофосфатом, значительно упростил выявление ATTR-КМП. С момента внедрения в клиническую практику указанный алгоритм широко применялся в ряде клинических исследований, в том числе и в данном исследовании. Благодаря алгоритму возможна дифференциальная диагностика AL- и ATTR-КМП, что позволяет уточнить данные о распространенности последнего. Завершающим этапом при диагностике ATTR-КМП является молекулярно-генетическое исследование, позволяющее дифференцировать wtATTR- и hATTR-типы КМП.

Зарубежные данные говорят о широкой распространенности ATTR-КМП. Так, в исследовании итальянских авторов среди пациентов ≥ 55 лет с гипертрофией МЖП ≥12 мм у женщин и ≥13 мм у мужчин распространенность амилоидоза сердца составила 28%, из них 23,5% приходилось на долю ATTR-КМП [3]. По данным Финского регистра, wtATTR-КМП по данным аутопсий выявлялась у 25% пациентов в возрасте ≥85 лет [11]. Согласно испанским данным, у 13% пациентов с СНсФВ, ГЛЖ ≥ 12 мм в возрасте 60 лет и старше выявляется wtATTR-КМП [12]. По американским результатам исследований, среди пациентов с ХСН, ФВ более 40%, ГЛЖ ≥ 12 мм распространенность ATTR-КМП составляет 6% и выше, увеличиваясь с возрастом от 0% у пациентов в возрасте от 60 до 69 лет до 21% у пациентов старше 90 лет [13]. В исследовании K. Lindmark и соавт. [14], проведенном в Швеции, распространенность wtATTR-КМП среди пациентов с ХСН и гипертрофией МЖП ≥14 мм составила 20%.

По нашим данным, распространенность ATTR-КМП среди пожилых пациентов с ГЛЖ составляет 11,7%, доля wtATTR-КМП в этой группе – 71,4%. Однако при учете высоковероятной ATTR-КМП распространенность достигает 18,3%. Также в 5 (8,3%) случаях впервые выявлен AL-амилоидоз без установленных иных клинически значимых органических проявлений на момент обследования. Первым специалистом, выявившим гематологическое заболевание, являлся кардиолог.

Особенностью представленных результатов являются широкие критерии включения, вне зависимости от клинических признаков, наличия ХСН. Выявлена группа больных, не имеющих клинических, лабораторных и инструментальных признаков ХСН, однако имеющих 2-ю степень накопления РФП, по данным сцинтиграфии миокарда. Мы предполагаем, что в данной группе выявлены доклинические стадии КМП. За данными пациентами ведется активное наблюдение с повторным проведением лабораторных инструментальных методов диагностики каждые 3 мес (ЭхоКГ, исследование уровня биомаркеров – NT-proBNP, тропонина I). Обсуждается необходимость проведения магнитно-резонансной томографии сердца и/или эндомиокардиальной биопсии.

Таким образом, из обследованной группы 11 (18,3%) пациентов соответствовали критериям диагноза ATTR-КМП, но

у 4 (6,7%) из них отсутствовали клинические, лабораторные и инструментальные признаки ХСН. Полученные данные подчеркивают важность понимания распространенности амилоидоза в различных возрастных группах и его связь с сердечной недостаточностью, а также необходимость высокого уровня настороженности специалистов, своевременную маршрутизацию пациентов и назначение специфического лечения [15]. Для уточнения полученных результатов необходимы дополнительные исследования на более широкой выборке пациентов.

Ограничения исследования

Основным ограничением является небольшая выборка, а также включение пациентов вне зависимости от наличия симптомов. По дизайну исследование является одноцентровым. В данной статье представлены промежуточные результаты исследования.

Заключение

Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с гипертрофией межжелудочковой перегородки ≥ 14 мм амилоидная кардио-

миопатия выявлена в 20% случаев (12 больных). При этом было выявлено 5 (8,3%) случаев AL-амилоидоза и 7 (11,7%) случаев транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Марьиной Салие Ахсановне, Ковригиной Алле Михайловне и другим сотрудникам Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ.

Финансирование

Проект финансируется за счет независимого гранта компании «Pfizer». Авторы не получали финансовой и редакторской поддержки от «Pfizer», связанной с подготовкой данной публикации.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lachmann H, Hawkins P. Systemic amyloidosis. Current Opinion in Pharmacology. 2006;6(2):214–20. DOI: 10.1016/j.coph.2005.10.005
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m) Tc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidosis. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2013;6(2):195–201. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132
- Porcari A, Bussani R, Merlo M, Varrà GG, Pagura L, Rozze D et al. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly Patients Undergoing Post-mortem Examination. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8:749523. DOI: 10.3389/fcvm.2021.749523
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(1):7–22. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000792
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine. 2018;379(11):1007–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689
- Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, Koutsis G, Toskas P, Lazaros G et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2022;24(9):1677–96. DOI: 10.1002/ehf2.2589
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2 – Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021;14(7):e000029. DOI: 10.1161/HCI.0000000000000029
- Schockling EJ, Farrell MB, Embury-Dierson M, Warren J, Jerome S. Cardiac Amyloidosis Imaging, Part 2: Quantification and Technical Considerations. Journal of Nuclear Medicine Technology. 2023;51(2):90–8. DOI: 10.2967/jnmt.123.265416
- Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T.L., Sirenova I.O., Salikov A.V., Nikitin I.G. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):35–46. [Russian: Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л., Сиренова И.О., Саликов А.В., Никитин И.Г. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):35–46]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2496
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. Annals of Medicine. 2008;40(3):232–9. DOI: 10.1080/07853890701842988
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. European Heart Journal. 2015;36(38):2585–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338
- AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiology. 2021;6(11):1267–74. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3070
- Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. ESC Heart Failure. 2021;8(1):745–9. DOI: 10.1002/ehf2.13110
- Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Anshel A.A., Barbarash O.L. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). Therapeutic Archive. 2022;94(4):584–95. [Russian: Терещенко С.Н., Жилов И.В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л. и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). Терапевтический архив. 2022;94(4):584–59]. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465