

Ежикова М. В., Насонова С. Н., Жиров И. В., Шошина А. А., Чайковская О. Я., Добровольская С. В., Аншелес А. А., Саидова М. А., Терещенко С. Н.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс им. академика Е. И. Чазова»  
Минздрава РФ, Москва, Россия

## АМИЛОИДНАЯ ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК ПРИЧИНА АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

В настоящее время диагностика амилоидной кардиомиопатии (АКМП) вызывает большие трудности у практикующих врачей не только первичного звена, но и у узких специалистов. Одной из причин служит многообразие симптомов у пациентов с АКМП. К наиболее частым проявлениям относятся сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, гипертрофический фенотип кардиомиопатии, тромбоэмболические осложнения и поражение клапанного аппарата. К распространенным клапанным проявлениям можно отнести недостаточность митрального, трикуспидального клапанов и аортальный стеноз (АС). Особенно затруднена постановка диагноза у пациентов с АС, требующая проведения дифференциального диагноза между АС как дегенеративным пороком и АС амилоидной природы. По данным литературы, в 4–16% случаев у пациентов старшей возрастной группы ( $\geq 65$  лет) в генезе АС лежит именно амилоидное поражение.

**Ключевые слова** Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия; аортальный стеноз; сердечная недостаточность; транскатетерная имплантация аортального клапана; болезнь-модифицирующая терапия

**Для цитирования** Ezhikova M.V., Nasonova S.N., Zhirov I.V., Shoshina A.A., Tchaikovskaya O.Ya., Dobrovolskaya S.V. et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy as the Cause of Aortic Stenosis. *Kardiologiia*. 2025;65(2):69–76. [Russian: Ежикова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Чайковская О.Я., Добровольская С.В. и др. Амилоидная транстиретиновая кардиомиопатия как причина аортального стеноза. *Кардиология*. 2025;65(2):69–76].

**Автор для переписки** Ежикова Маргарита Владимировна. E-mail: rknprk22@mail.ru

### Введение

Сердечная недостаточность (СН) – одна из наиболее клинически и социально значимых проблем современной кардиологии вследствие своего влияния на клинические исходы и экономические затраты [1]. По результатам проспективного наблюдательного многоцентрового исследования с участием пациентов с хронической СН в Российской Федерации ПРИОРИТЕТ–ХСН, у 31,9% больных выявляется СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2].

Одной из причин развития СНсФВ служит амилоидная кардиомиопатия (АКМП). АКМП – это поражение сердца, при котором происходит отложение амилоидных фибрилл в межклеточном пространстве, что ведет к утолщению стенок всех камер сердца. В 98% случаев АКМП развивается при двух типах амилоидоза: амилоидозе легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретиновом амилоидозе (ATTR), который в свою очередь делится на наследственный (ATTRh) и приобретенный (ATTRwt) типы. ATTRwt чаще всего развивается у лиц пожилого возраста, и именно в этой группе пациентов определяется аортальный стеноз (АС) [3], который может вести к гипертрофии миокарда.

АС является одним из наиболее распространенных клапанных заболеваний в современном мире, с предполагаемой распространенностью от 0,2% в возрасте от 50 до 59 лет до почти 10% в возрасте от 80 до 89 лет [4].

При АС амилоидного генеза происходит отложение амилоидных фибрилл как в толще миокарда желудочков,

вызывая утолщение стенок камер, так и в области фиброзного кольца и створок клапана, что приводит к формированию АС. Столь сложные механизмы затрудняют проведение дифференциальной диагностики и требуют создания особых алгоритмов постановки диагноза АКМП и АС. Формирование АС может происходить не только при ATTR, но и при AL- и AA-амилоидозе [5].

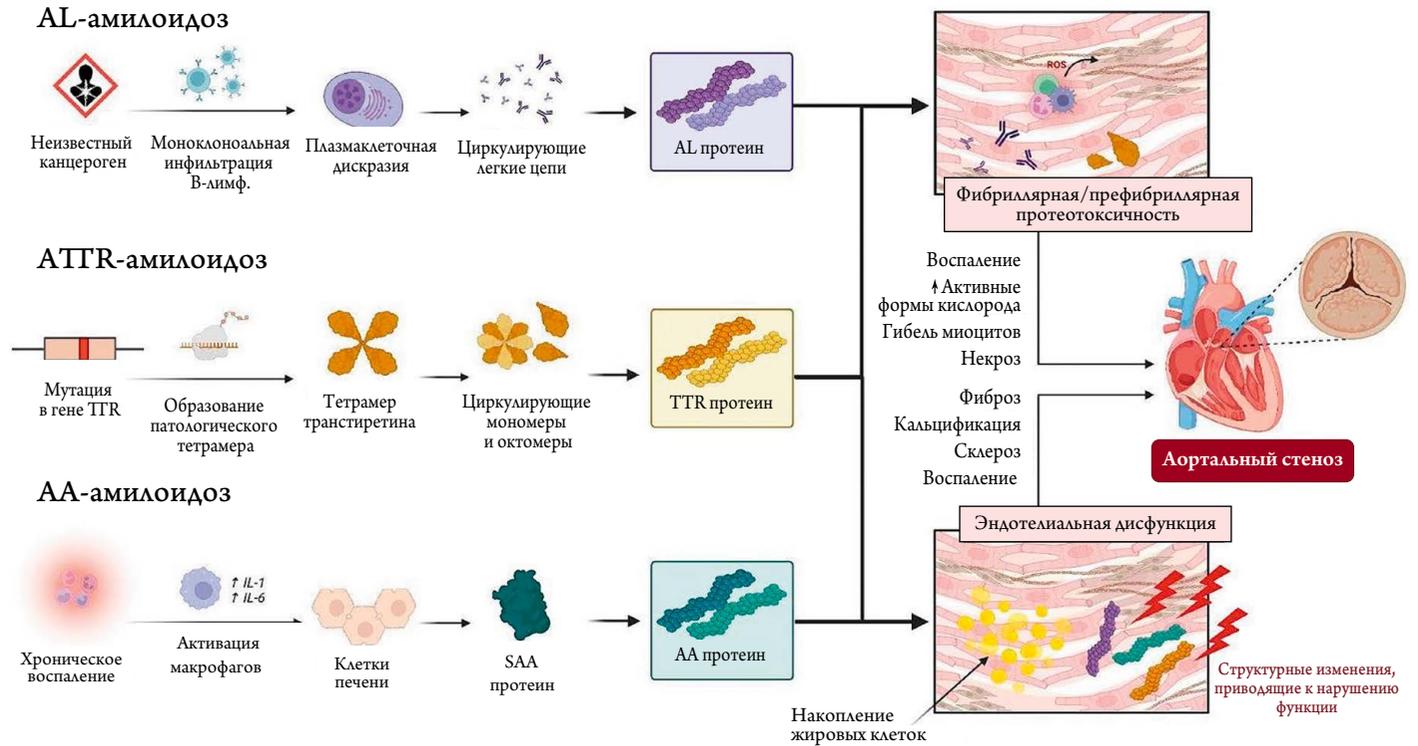
Одновременное течение ATTR-АКМП и АС встречается в 4–16% случаев у лиц старше 65 лет. Частота встречаемости АС также увеличивается с возрастом. Следует отметить, что в популяции пациентов с АС, сочетающимся с низким потоком и градиентом по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), частота выявления увеличивается до 30% [6]. Поскольку оба заболевания имеют схожие клинические и эхокардиографические признаки, диагностика АКМП при наличии АС представляет собой очень сложную задачу из-за наслаивающихся друг на друга клинических данных [5]. Однако точная диагностика имеет решающее значение для лечения обеих патологий, назначения болезньюмодифицирующей терапии (БМТ) и принятия решения о стратегии лечения АС [7].

Подробная схема патогенеза АС при амилоидозе представлена на рисунке 1 (адаптировано по [5]).

Вследствие широкого спектра клинических проявлений оптимальный диагностический алгоритм скрининга АКМП у пациентов с АС остается неясным.

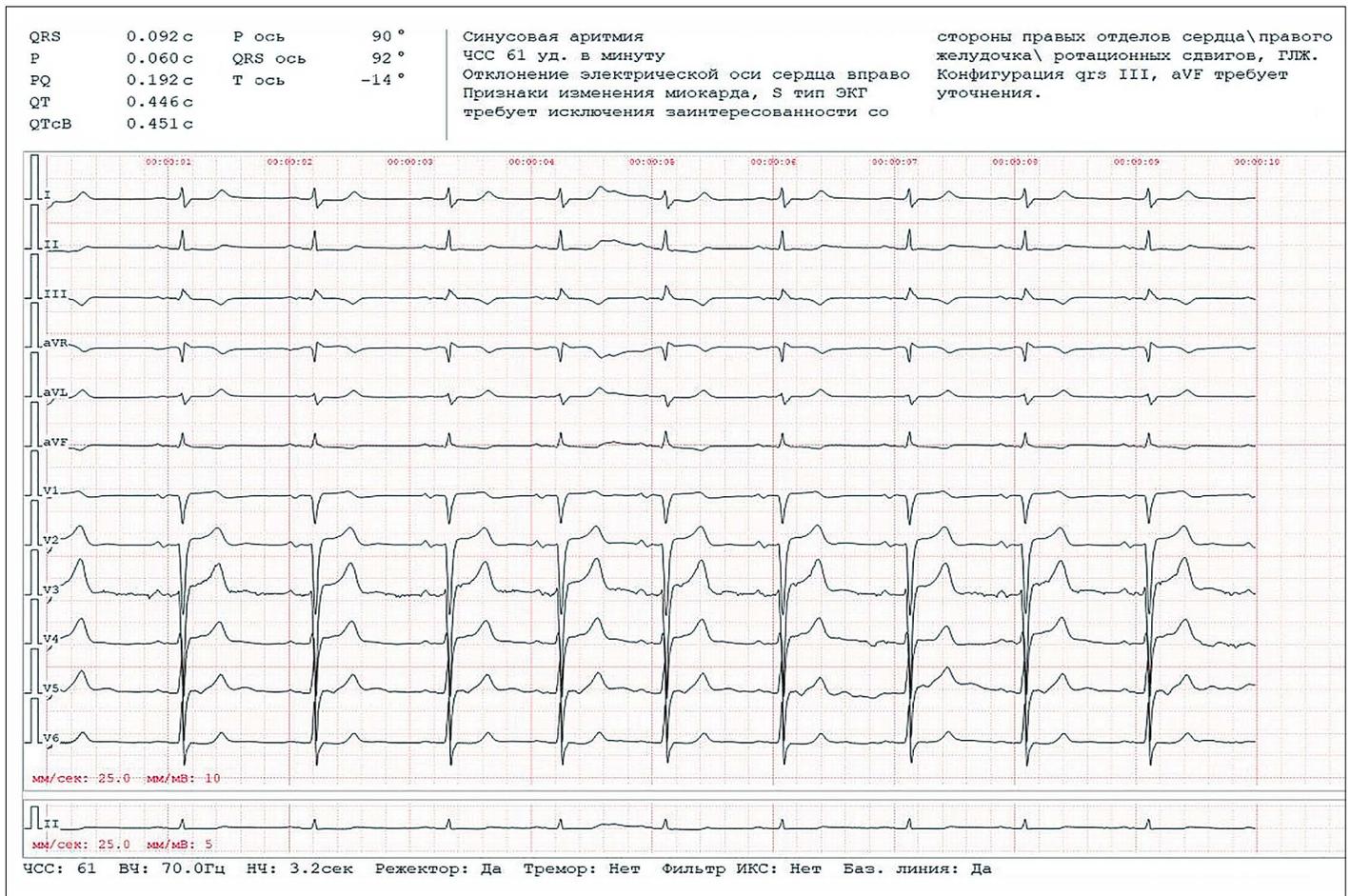
Представляем клинический случай пациента, перенесшего транскатетерную имплантацию аортального клапана (ТИАК), с выявленной через год после вмешательства ATTR-КМП.

Рисунок 1. Схема формирования аортального стеноза при амилоидозе



AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов; ATTR-амилоидоз – транстиретиновый амилоидоз

Рисунок 2. ЭКГ в 12 отведениях от 2022 г. Собственное наблюдение



Клинический случай

Пациент Ш., 1936 г.р., с длительным анамнезом артериальной гипертензии с максимальным повышением уровня артериального давления до 160/90 мм рт. ст., впервые обратился за медицинской помощью по поводу одышки при привычных физических нагрузках в 2018 г. Тогда же был диагностирован умеренный аортальный порок сердца без нарушения систолической функции ЛЖ и было рекомендовано дальнейшее наблюдение. По данным ЭхоКГ, степень утолщения стенок ЛЖ была незначительной (до 12 мм) и трактовалась как проявление гипертонического сердца.

С 2019 г. толерантность к физическим нагрузкам постепенно стала снижаться, впервые появились незначительные отеки обеих стоп, усиливающиеся к вечеру, парестезии в нижних конечностях, что не вызывало настоятельности у пациента. В августе 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести. Пациент неоднократно консультирован неврологами по поводу ухудшения памяти и редких эпизодов головокружения, установлен диагноз: цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени. Умеренный когнитивный дефицит. Вестибулоатактический синдром. В июле 2022 г. была первая госпитализация по поводу ОДСН. По данным лабораторного исследования крови, уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) повышен до 8052 пг/мл.

По данным электрокардиографии в 12 отведениях регистрировалась синусовая аритмия со средней частотой сердечных сокращений 61/мин, S-тип ЭКГ (рис. 2). Обращало внимание отсутствие вольтажных критериев гипертрофии ЛЖ и так называемого синдрома напряжения (strain pattern) при наличии тяжелого АС по данным трансторакальной ЭхоКГ.

По данным ЭхоКГ выявлено прогрессирование АС до тяжелой степени с признаками низкопоточного/низкоградиентного стеноза (максимальная скорость на аортальном клапане 3,26 м/с; средний градиент на аортальном клапане 21 мм рт. ст.; площадь открытия аортального клапана (планиметрически по уравнению непрерывности) 0,7/0,8 см<sup>2</sup>). Выраженное утолщение стенок ЛЖ концентрического характера с уменьшением полости ЛЖ и развитием облитерации верхушки ЛЖ. Дилатация полостей обоих предсердий. Сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ 2-й степени. Признаки легочной гипертензии и повышения центрального венозного давления.

В плане предоперационной подготовки пациенту выполнена коронарография, при которой выявлены начальные признаки атеросклероза коронарных артерий.

Ввиду наличия острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), тяжелой степени стеноза устья аор-

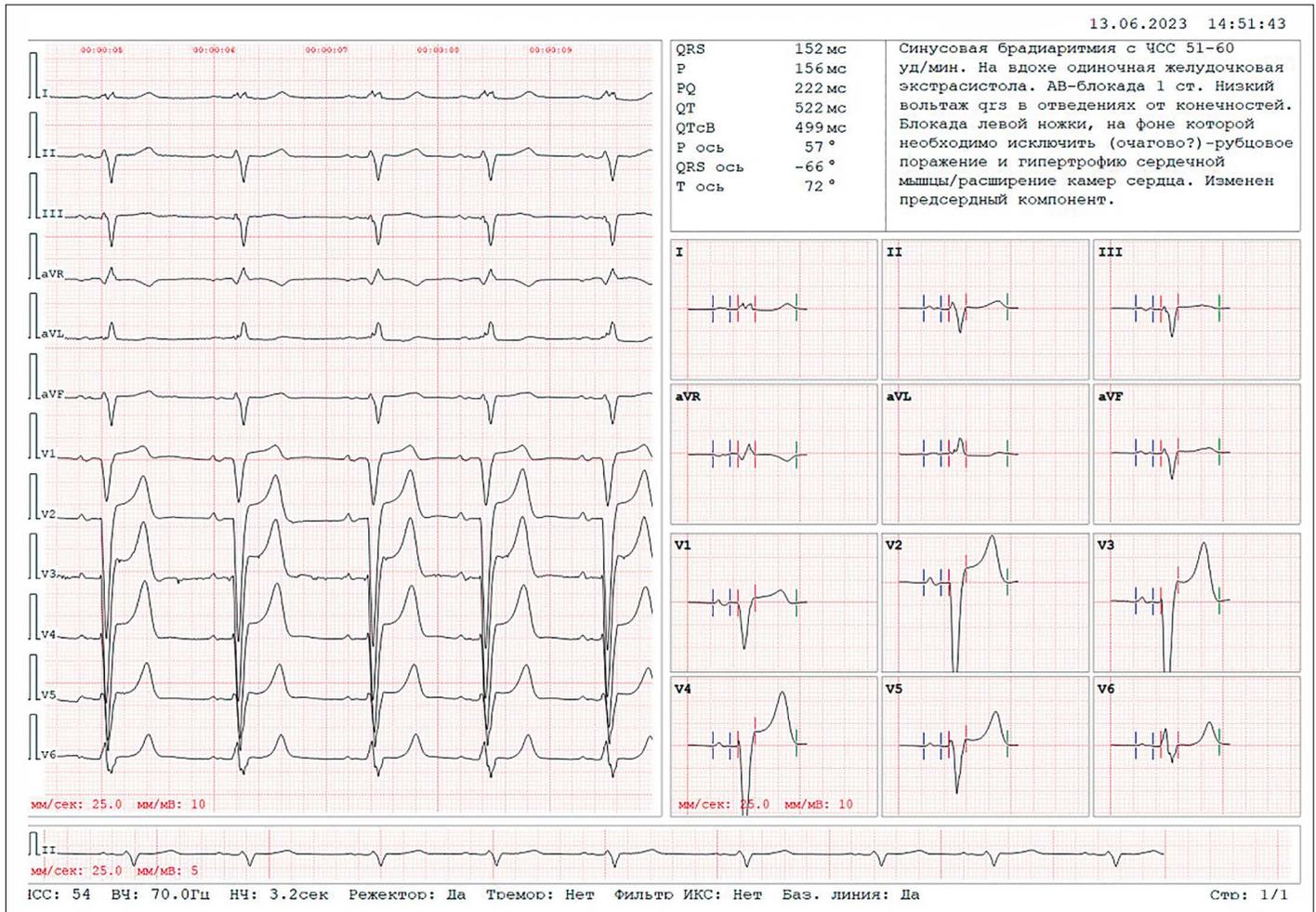
ты пациенту была выполнена транскатетерная имплантация аортального клапана. В раннем послеоперационном периоде развилось нарушение проводимости сердца (полная блокада левой ножки пучка Гиса – БЛНПП), острая очаговая неврологическая симптоматика. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: картина мелкоочагового поражения головного мозга сосудистого генеза в острой стадии. Ввиду чего пациент был переведен в неврологический стационар с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), выписан без клинически значимого неврологического дефицита.

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ пациента Ш.

Показатель	Июль 2022 г. (до операции)	Июнь 2023 г. (после оперативного лечения)	Июнь 2024 г. (12 мес приема тафамидиса)
V ЛП, мл	74	88	89
иV ЛП, мл/м <sup>2</sup>	36,3	45,6	46,8
КДР ЛЖ, см	3,7	3,8	3,8
КСР ЛЖ, см	2,2	2,6	2,8
КДО ЛЖ, мл	49	52	54
КСО ЛЖ, мл	16	14	13
ФВ ЛЖ, %	67,3	>60	58
ТМЖП, мм	19–20	20	18–20
ТЗСЛЖ, мм	20	17–18	18
ТСПЖ, мм	—	—	67
S ПП, см <sup>2</sup>	25	25	22
СДЛА, мм рт. ст.	48	40–42	36
НПВ, см/на вдохе	3,0/2,5	3,0/1,5	2,5/1,1
AVA, см <sup>2</sup>	0,8	Функция клапа- на в N	Функция клапа- на в N
срГдсАК, мм рт. ст.	21	—	—
АК V max, м/с	3,26	—	—
GLS ЛЖ, %		11,4	11,2
Em l	6	3,3	4
Em s	3	2,7	3
E/Em	34	30	23

V ЛП – объем левого предсердия; иV ЛП – индексированный объем левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТСПЖ – толщина свободной стенки правого желудочка; S ПП – площадь правого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; НПВ – нижняя полая вена; AVA – площадь открытия аортального клапана; срГдсАК – средний систолический градиент на аортальном клапане; АК V max – максимальная скорость на аортальном клапане; GLS ЛЖ – показатель глобальной деформации миокарда левого желудочка; Em l – скорость движения фиброзного кольца аортального клапана от латеральной его части; Em s – скорость движения фиброзного кольца аортального клапана от септальной его части; E/Em – отношение пиковой скорости трансмитрально-го кровотока к средней скорости движения от фиброзного кольца.

Рисунок 3. ЭКГ в 12 отведениях от 2023 г. Собственное наблюдение



С весны 2023 г. пациент стал отмечать нарастание одышки. При обследовании выявлены признаки гидроторакса, был госпитализирован по поводу ОДСН, потребовалось проведение плевральной пункции с эвакуацией 1000 мл плеврального содержимого. В последующем были неоднократные госпитализации по поводу ОДСН, требующие проведения активной диуретической терапии.

В мае 2023 г. выполнена ЭхоКГ, по данным которой выявлен паттерн в виде базально-апикального градиента продольной деформации ЛЖ, характерный для амилоидоза сердца.

Для подтверждения диагноза амилоидоза сердца пациент был госпитализирован в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. На ЭКГ регистрировалась полная БЛНПП с шириной комплекса QRS 152 мс и сохранялся низкий вольтаж в отведениях от конечностей (рис. 3). По результатам ЭхоКГ (рис. 4), несколько увеличился объем предсердий, в остальном гемодинамически значимой динамики не наблюдалось, функция протезированного клапана удовлетворительная (подробные данные представлены в таблице 1).

По данным МРТ сердца, в том числе с контрастированием, определялись признаки амилоидоза. Нативное

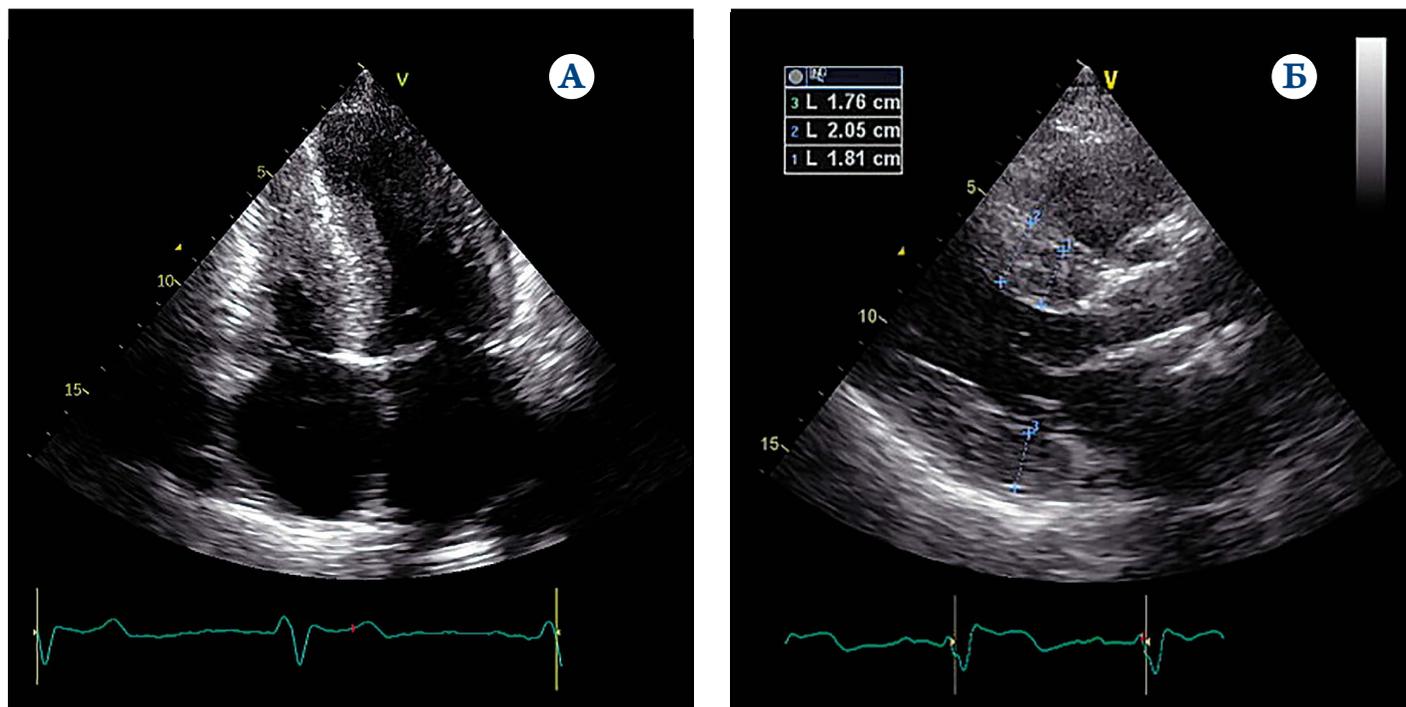
Т1-картирование: 1151 мс, диффузное трансмуральное накопление контрастного препарата стенками всех камер сердца в отсроченную фазу. Внеклеточный объем (ECV) 61%.

В рамках алгоритма неинвазивного типирования амилоидоза была выполнена сцинтиграфия миокарда с пиррофосфатом, по результатам которой визуализировалось выраженное накопление радиофармпрепарата (РФП) во всем миокарде левого и правого желудочков, соответствующее GRADE 3. Для исключения амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов был выполнен анализ сыворотки и мочи с иммунофиксацией. Данных, подтверждающих наличие М-протеина, свободных легких цепей, не получено, что исключало AL-амилоидоз.

Пациенту был выставлен диагноз АТГР-амилоидоза и назначен тафамидис в дозе 61 мг/сут (рис. 5).

Через год были выполнены контрольные исследования на фоне приема тафамидиса в дозе 61 мг/сут. Побочных эффектов на приеме препарата выявлено не было. Следует отметить, что субъективно пациент отмечает наличие одышки на уровне II функционального класса (тест с 6-минутной ходьбой не проводился по причине ограничения движения в правом тазобедренном суставе), однако при госпитализации признаков ОДСН не выявлено. Примечательно, что

Рисунок 4. Эхокардиограмма. Собственное наблюдение



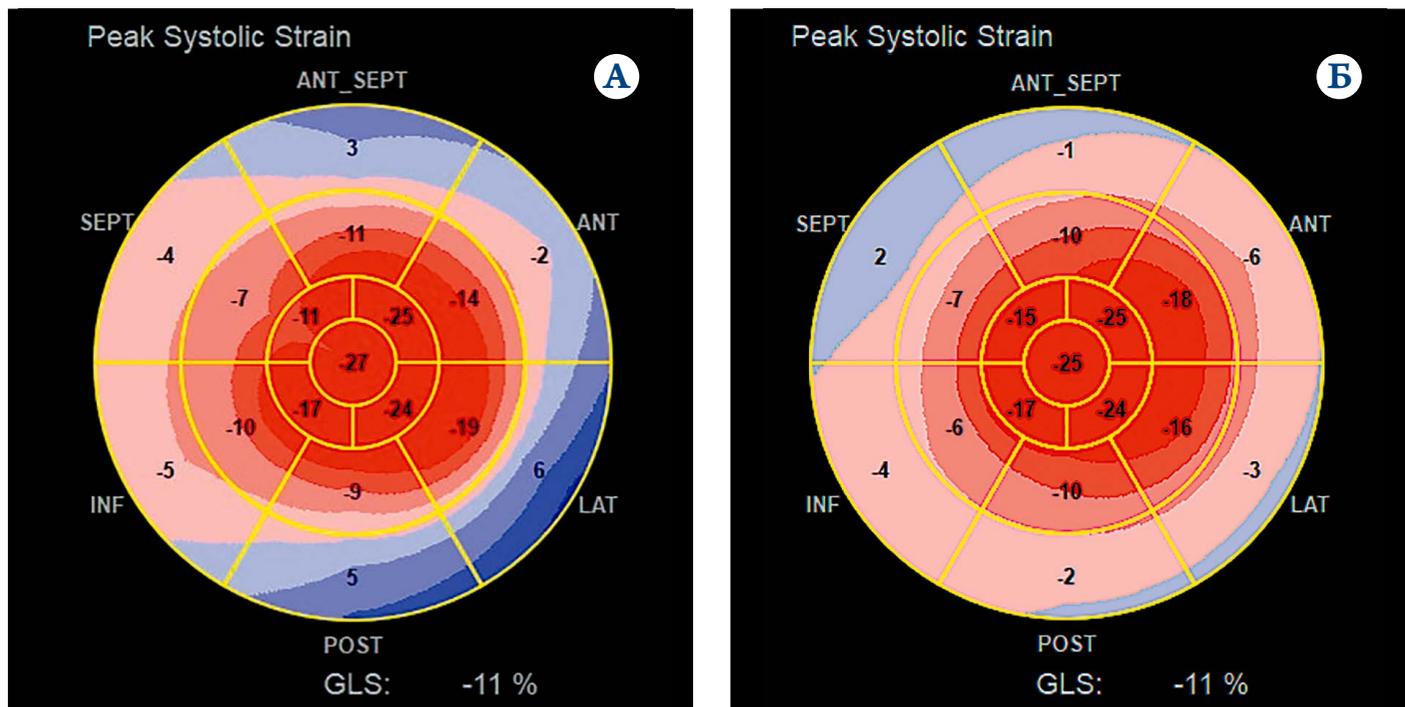
А – 4-камерная позиция; Б – парастеральная позиция по длинной оси.

Рисунок 5. Анамнез пациента



АС – аортальный стеноз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЭхоКГ – эхокардиография; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда; ФВ – фракция выброса; ЭКГ – электрокардиограмма; TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТГР-АКМП – транстретиновая амилоидная кардиомиопатия; ЛЖ – левый желудочек.

Рисунок 6. Эхокардиограмма: оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ. Собственное наблюдение



А – перед назначением терапии; Б – на фоне приема специфической терапии.

за год у пациента не было ни одной госпитализации по причине ОДСН. Уровень NT-proBNP снизился до 3 128 пг/мл.

На ЭКГ без существенной динамики: ширина комплекса QRS 154 мс.

По данным спекл-трекинг-ЭхоКГ, сохраняется снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS 11%) с паттерном, соответствующим амилоидозу сердца (рис. 6). По сравнению с исследованием от 2023 г. GLS без существенной динамики.

С целью оценки течения основного заболевания проведена сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом, на сцинтиграммах визуализируется интенсивное диффузное накопление РФП в миокарде ЛЖ. Соотношение накопления РФП в миокарде относительно накопления в контралатеральной зоне 1,53 (соотношение >1,5 характерно для ATTR-амилоидоза; Grade 2–3). Незначительное уменьшение интенсивности накопления РФП в миокарде (положительная динамика) по сравнению с предыдущим исследованием. Динамика представлена на рисунках 7, 8.

Таким образом, перед нами пациент с негенетическим вариантом транстиретинового амилоидоза с развитием АС и СНсФВ, перенесенной операцией ТИАК в анамнезе. Следует обратить внимание на осложнение, которое развилось в раннем послеоперационном периоде, а именно ОНМК. Как известно, АКМП является заболеванием, при котором риск развития тромбоэмболических осложнений очень высок. Вероятно, что именно специфическое поражение миокарда и аортального клапана явилось тем провоцирующим толчком в развитии ишемического

инсульта. Следовательно, периоперационный риск у пациентов данной категории может оказаться выше. Безусловно, данное наблюдение нуждается в подтверждении с участием большего числа больных.

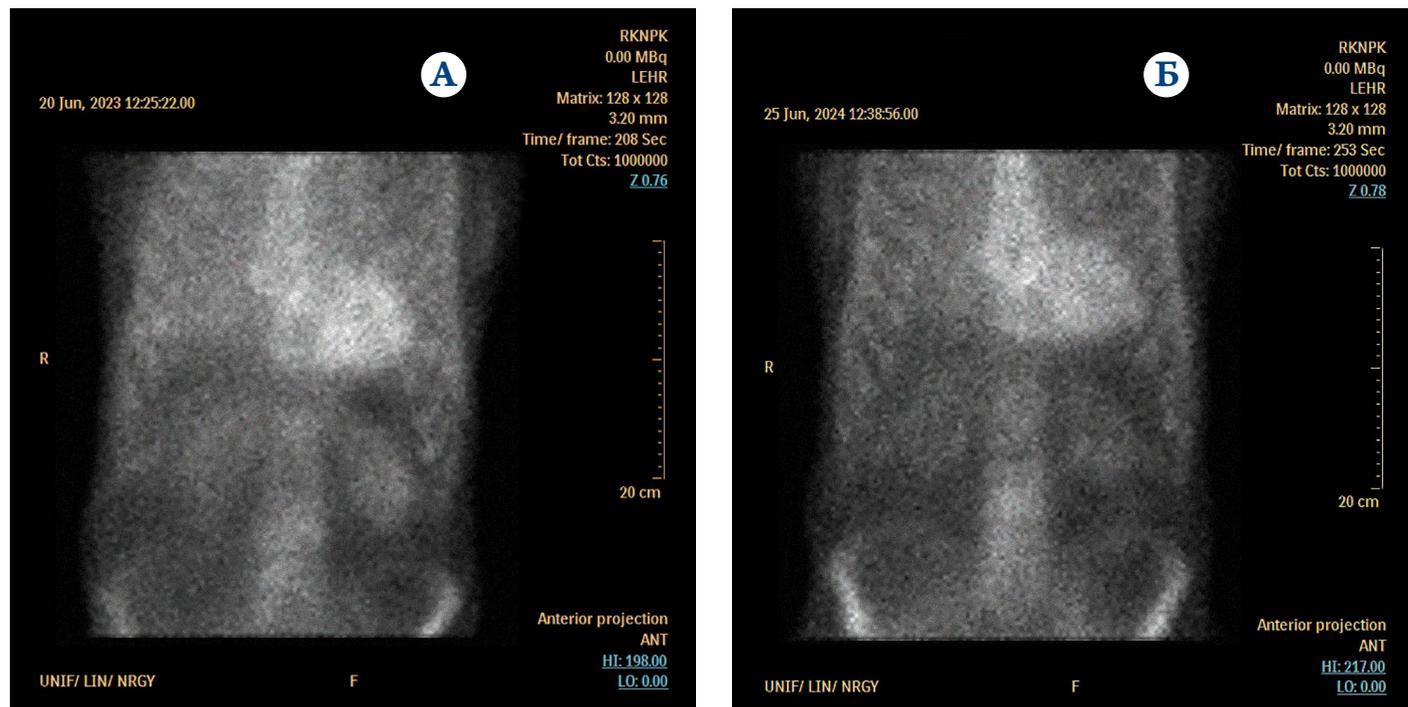
Представленный клинический случай демонстрирует сложности постановки диагноза АКМП с преимущественной картиной АС. Успешная коррекция АС не принесла желаемого эффекта: у пациента сохранялись явления СН, что приводило к повторным госпитализациям по причине ОДСН. Лишь добавление стабилизатора транстиретина тафамидиса в дозе 61 мг/сут остановило прогрессирование заболевания, что проявлялось в том числе в отсутствии госпитализаций в течение 12 мес наблюдения. По данным контрольных исследований, прослеживается положительная динамика в виде уменьшения уровня NT-proBNP с 8 052 до 3 128 пг/мл, улучшения параметров деформации миокарда и уменьшения степени накопления РФП по данным сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом.

Согласно имеющимся рекомендациям, метод ТИАК выделен как предпочтительный для лечения тяжелого АС амилоидной природы, но пациентам без коррекции АС БМТ не рекомендуется. Однако пример пациента Ш. свидетельствует и об обратной связи: проведение операции ТИАК не улучшает течение заболевания без БМТ.

### Заключение

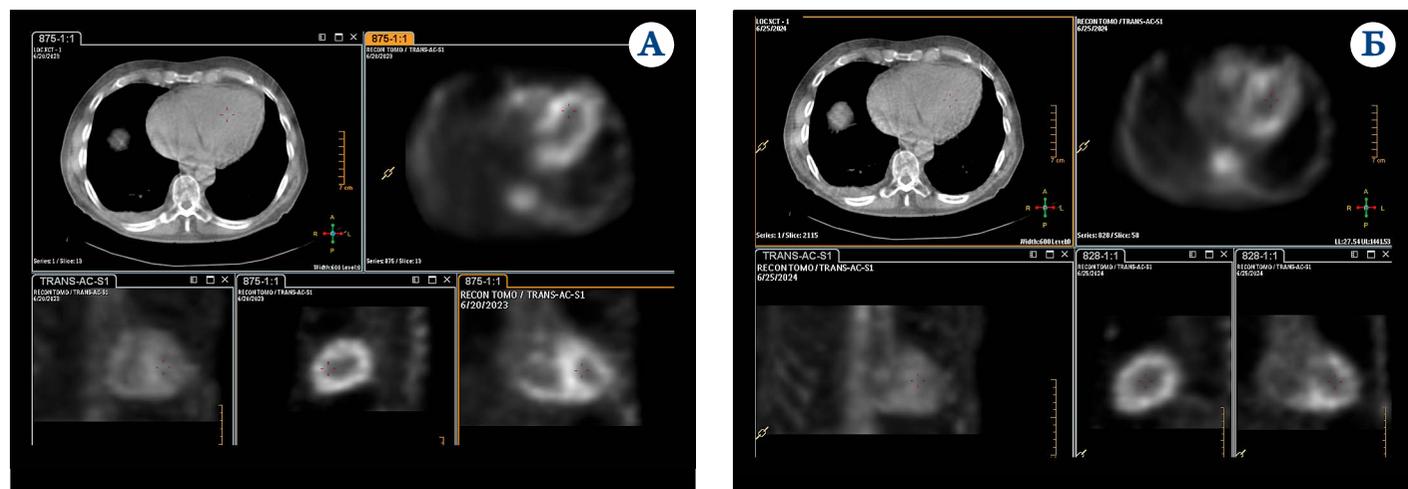
Учитывая высокую распространенность как аортального стеноза, так и ATTR-амилоидоза в популяции пациентов старшей возрастной группы, целесообразно проводить це-

Рисунок 7. Данные планарной сцинтиграфии пациента Ш. Собственное наблюдение



А – исходно; Б – через 12 мес приема тафамидиса.

Рисунок 8. Данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии пациента Ш. Собственное наблюдение



А – исходно (Grade 3); Б – через 12 мес после приема тафамидиса (Grade 2–3).

ленаправленный скрининг на наличие АТTR-амилоидоза. Эхокардиография с оценкой глобальной деформации может быть первым диагностическим шагом, за которым следует магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием и T1-картированием. В данном случае независимый протокол типирования белка-предшественника амилоида, основанный на сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратом, в сочетании с иммунохимическим анализом сыворотки крови и мочи для исключения амилоидоза легких цепей, может быть методом выбора в этой популяции пациентов. Однако из-за гетерогенности забо-

левания и широкого спектра клинических проявлений оптимальный диагностический алгоритм скрининга амилоидоза сердца у пациентов с аортальным стенозом остается неясным и нуждается в дальнейшем изучении.

### Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.12.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118(17):3272–87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013
2. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation 'PRIORITET-CHF': initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательно-многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации 'ПРИОРИТЕТ-ХСН': исходные характеристики и лечение первых включённых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):93-103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
3. 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
4. Chen S, Pop A, Prasad Dasi L, George I. Lifetime Management for Aortic Stenosis: Strategy and Decision-Making in the Current Era. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2025;119(2):296–307. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2024.05.047
5. Jaiswal V, Agrawal V, Khulbe Y, Hanif M, Huang H, Hameed M et al. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: a state-of-the-art review. *European Heart Journal Open*. 2023;3(6):oead106. DOI: 10.1093/ehjopen/oead106
6. Brito D, Albrecht FC, De Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart*. 2023;18(1):S9. DOI: 10.5334/gh.1262
7. Balciunaite G, Rimkus A, Zurauskas E, Zaremba T, Palionis D, Valviciene N et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in aortic stenosis: Prevalence, diagnostic challenges, and clinical implications. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020;61(2):92–8. DOI: 10.1016/j.hjc.2019.10.004