

# Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом

Резник Е. В.<sup>1,2</sup>, Степанова Е. А.<sup>2,3</sup>, Нгуен Т. Л.<sup>1</sup>, Сиренова И. О.<sup>2</sup>, Саликов А. В.<sup>2</sup>, Никитин И. Г.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. Москва; <sup>4</sup>ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России. Москва, Россия

Амилоидоз — это гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются экстрацеллюлярным отложением гликопротеида (амилоида) в различных органах, в т.ч. в сердечно-сосудистой системе.

**Цель.** Ретроспективно проанализировать особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с морфологически верифицированным системным амилоидозом.

**Материал и методы.** Проведена ретроспективная оценка 38 случаев системного амилоидоза, среди которых в 57,9% случаев диагностика была осуществлена прижизненно (у 27,3% из них диагноз впоследствии был подтвержден при аутопсии), в 42,1% случаев диагноз установлен на аутопсии. Морфологическая верификация осуществлялась с помощью окраски Конго красным с исследованием в поляризованном свете. Критериями диагностики системного характера поражения являлись морфологическая верификация депозитов амилоида в биоптатах  $\geq 2$  локализаций или морфологически верификация депозитов амилоида в биоптате одной локализации в сочетании с клинической картиной поражения, характерной для амилоидоза, как минимум одного иного органа. Медиана (здесь и далее в скобках указаны 25- и 75-процентили) возраста пациентов с системным амилоидозом составила 72,5 (64-84) года. Среди них 65,8% женщин, 34,2% мужчин.

**Результаты.** В анамнезе у 81,6% пациентов с системным амилоидозом была задокументирована артериальная гипертензия, у 52,6% — ишемическая болезнь сердца, у 34,2% — инфаркт миокарда, у 36,8% — сахарный диабет 2 типа, у 44,7% — фибрилляция предсердий, у 26,3% пациентов — нарушения проводимости. 13,2% пациентов был имплантирован электрокардиостимулятор. На электрокардиограмме у 42,3% пациентов отмечался низкий вольтаж комплекса QRS. По данным эхокардиографии гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) выявлена у 94,7% пациентов. У 31,6% пациентов имелись признаки «зернистости» миокарда; у 20% — нарушения локальной сократимости ЛЖ, у 77,8% — повышение давления в легочной артерии; у 28,6% — признаки диастолической дисфункции ЛЖ, у 14,3% — нормальная диастолическая

функция. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ (по Симпсону) составила 55 (44,5-55)%. ФВ ЛЖ  $< 40\%$  выявлена у 15%, 40-50% у 20%,  $> 50\%$  у 65% пациентов. Хроническая сердечная недостаточность была указана в клиническом диагнозе у 71,1% пациентов с системным амилоидозом, хроническая болезнь почек у 95% пациентов. Расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 21,2 (13,1-40) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Протеинурия (1,1 (0,5-3,0) г/л) выявлена у 88,9% пациентов. Нефротический синдром имел место у 27,8% больных.

**Заключение.** Больным с поражением сердечно-сосудистой системы неясной этиологии, особенно при наличии утолщения стенки ЛЖ, сохраненной ФВ ЛЖ, хронической болезни почек 4-5 стадий и протеинурии, необходим скрининг на системный амилоидоз.

**Ключевые слова:** амилоидная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, системный амилоидоз, амилоидоз, гипертрофия левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, хроническая болезнь почек, альбуминурия, протеинурия, нефротический синдром.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (№ госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2).

ISSN 1728-8800 (Print)  
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 04/03-2020

Рецензия получена 12/01-2021

Принята к публикации 19/01-2021



**Для цитирования:** 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):2496. doi:10.15829/1728-8800-2021-2496

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elenaresnik@gmail.com

Тел.: +7 (916) 380-39-23

[Резник Е. В.\* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Степанова Е. А. — врач-патологоанатом; ассистент кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0001-7760-5858, Нгуен Т. Л. — клинический ординатор по кардиологии кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8856-4542, Сиренова И. О. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-5449-331X, Саликов А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-0442-7725, Никитин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета; директор, ORCID: 0000-0003-1699-0881].

## Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis

Reznik E. V.<sup>1,2</sup>, Stepanova E. A.<sup>2,3</sup>, Nguyen T. L.<sup>1</sup>, Sirenova I. O.<sup>2</sup>, Salikov A. V.<sup>2</sup>, Nikitin I. G.<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; <sup>2</sup>V. M. Buyanov City Clinical Hospital. Moscow; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; <sup>4</sup>Treatment and Rehabilitation Center. Moscow, Russia

Amyloidosis is a heterogeneous group of the diseases caused by the extracellular deposition of amyloid in various organs including a cardiovascular system.

**Aim.** To study the cardiovascular damage in patients with systemic amyloidosis.

**Material and methods.** A retrospective assessment of 38 cases of systemic amyloidosis was carried out. Diagnosis was verified by biopsy in 57,9% (27,3% of these cases were then confirmed by autopsy) and autopsy in 42,1% of patients. Congo red stain and polarized-light microscopy were used. The systemic nature of lesion was diagnosed in the positive biopsies of two or more localizations or in the positive biopsy of one localization in the combination with the clinical picture of amyloidosis at least one organ. Median (interquartile range) of age was 72,5 (64-84) years (women, 65,8%; men, 34,2%).

**Results.** In the medical history, 81,6% of patients with systemic amyloidosis had hypertension, 52,6% — coronary artery disease, 34,2% — myocardial infarction, 36,8% — type 2 diabetes, 44,7% — atrial fibrillation, 26,3% — conduction disorders. Also 13,2% of patients had an implanted pacemaker. According to the electrocardiography, 42,3% of patients had a low QRS voltage. According to echocardiography, left ventricular (LV) hypertrophy was detected in 94,7% of patients. In addition, 31,6% of patients had signs of granular sparkling myocardial appearance, 20% — impaired local LV contractility, 77,8% — increased pulmonary artery reassure, 28,6% — LV diastolic dysfunction, 14,3% — normal diastolic function. LV ejection fraction (LVEF) was 55 (44,5-55)%. LVEF <40% was detected in 15%, 40-50% — in 20%, >50% — in 65% of patients. Heart failure was indicated in 71,1% of patients with systemic amyloidosis, chronic kidney disease (CKD) — in 95% of patients. The estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI) was 21,2 (13,1-40) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Proteinuria

(1,1 (0,5-3,0) g/l) was detected in 88,9% of patients. Nephrotic syndrome occurred in 27,8% of patients.

**Conclusion.** Patients with cardiovascular lesions of unclear etiology, especially in the presence of LV wall thickening, preserved LVEF, stage 4-5 CKD and proteinuria, require screening for systemic amyloidosis.

**Key words:** amyloid cardiomyopathy, heart failure, atrial fibrillation, systemic amyloidosis, amyloidosis, left ventricular hypertrophy, left ventricular ejection fraction, chronic kidney disease, albuminuria, proteinuria, nephrotic syndrome.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the framework of the state task of the Pirogov Russian National Research Medical University (State registration No. AAAAAA-A18-118040390145-2).

Reznik E. V.\* ORCID: 0000-0001-7479-418X, Stepanova E. A. ORCID: 0000-0001-7760-5858, Nguyen T. L. ORCID: 0000-0002-8856-4542, Sirenova I. O. ORCID: 0000-0002-5449-331X, Salikov A. V. ORCID: 0000-0003-0442-7725, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881.

\*Corresponding author: elenaresnik@gmail.com

**Received:** 04/03-2020

**Revision Received:** 12/01-2021

**Accepted:** 19/01-2021

**For citation:** 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):2496. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2496

AB — атриовентрикулярная, АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NTproBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

## Введение

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний с внеклеточным отложением специфического гликопротеида (амилоида) [1]. В настоящее время известно 36 различных типов амилоидоза [2], характеризующихся локальным и системным поражением. Локальный амилоидоз связан с поражением какого-либо одного органа. При системном амилоидозе поражаются различные органы и системы [3, 4]. Длительное время системный амилоидоз может протекать бессимптомно, затем манифестировать различной клинической симптоматикой, в т.ч. симптомами и признаками поражения сердечно-сосудистой системы [5-9].

Поражение сердца характерно для нескольких типов амилоидоза. Один из них локальный — AANF-амилоидоз предсердий (белком предше-

ственным является предсердный натрийуретический фактор — ANF), другие — системные: AL-амилоидоз (белок предшественник — легкие цепи иммуноглобулинов), Aβ<sub>2m</sub>-амилоидоз (β<sub>2</sub> микроглобулин), AA-амилоидоз (сывороточный амилоид A), AАpoAI-амилоидоз (аполипопротеин AI), ATTR-амилоидоз (TTR — транстиретин) [10]. Из системных форм сердце чаще всего поражается при AL-, AA- и ATTR типах [5].

Цель работы — ретроспективно проанализировать особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с морфологически верифицированным системным амилоидозом.

## Материал и методы

Проанализирована медицинская документация 38 пациентов (65,8% женщин, 34,2% мужчин) с системным

амилоидозом. В 57,9% (22) случаев диагностика системного амилоидоза была осуществлена прижизненно (в 8 случаях затем наступил летальный исход, при этом в 75% (6 из 8) случаев диагноз был подтвержден при аутопсии, а в 25% (2 из 8) случаев аутопсия не проводилась), в 42,1% (16) случаев диагноз впервые установлен на аутопсии. Морфологические исследования были проведены высококвалифицированными патологоанатомами с опытом диагностики данного заболевания. В соответствии с международным золотым стандартом исследуемые образцы, помимо стандартной окраски гематоксилин-эозином, были окрашены Конго красным и исследованы в поляризованном свете. Типирование амилоида (проба с перманганатом калия, иммуногистохимическое исследование) по техническим причинам проведено лишь в 26,3% случаев (рисунок 1).

Объектами прижизненного морфологического исследования являлись биоптаты подкожной жировой клетчатки у 13 (34,2%); желудочно-кишечного тракта: желудок — у 1 (2,6%), двенадцатиперстная кишка — у 3 (7,9%), подвздошная кишка — у 2 (5,3%), толстая кишка — у 9 (18,4%); почки — у 1 (2,6%) и трепанобиоптаты костного мозга у 2 (5,3%) пациентов. При исследовании биопсийного материала депозиты амилоида в 14 (63,6%) случаях были выявлены в биоптатах лишь 1 локализации (из них в 5 (35,7%) случаях системный характер поражения позже подтвержден на аутопсии, в 3 (21,4%) случаях в биоптатах иной локализации депозитов амилоида вы-

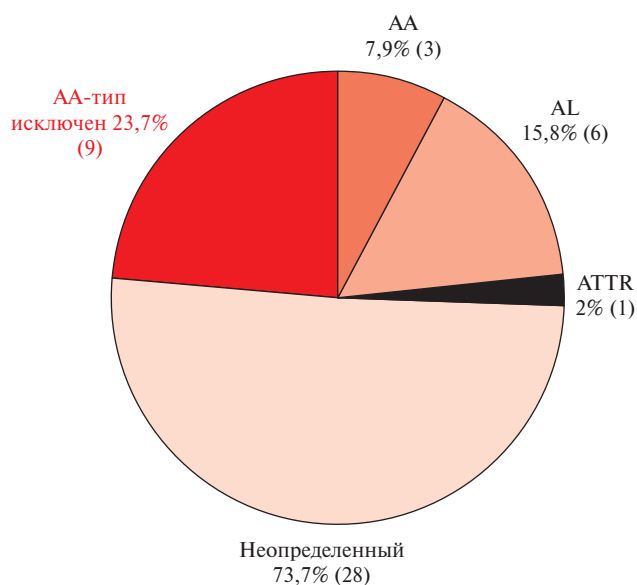


Рис. 1 Распределение больных по типу амилоидоза: AA — AA-тип амилоидоз, не AA — не AA-тип амилоидоза, AL — AL-тип амилоидоза, ATTR — ATTR-тип амилоидоза, неопределенный — тип амилоидоза, не определенный по техническим причинам.

Примечание: в группе больных с неопределенным типом амилоидоза дополнительно выделена доля пациентов, у которых был исключен AA-тип.

Таблица 1

Источники биопсии для исследований пациентов с прижизненной диагностикой амилоидоза

| № пациент | Подкожная жировая клетчатка | Желудочно-кишечная тракта |                          |                   |               | Почка | Трепанобиоптат костного мозга |
|-----------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|---------------|-------|-------------------------------|
|           |                             | Желудок                   | Двенадцатиперстная кишка | Подвздошная кишка | Толстая кишка |       |                               |
| 1         | +                           |                           | -                        |                   | -             |       | -                             |
| 2         |                             |                           |                          |                   |               | +     |                               |
| 3         | +                           |                           |                          |                   |               |       |                               |
| 4         | +                           |                           | -                        |                   | -             |       |                               |
| 5         |                             | +                         |                          |                   | +             |       |                               |
| 6         | +                           |                           |                          |                   |               |       |                               |
| 7         |                             |                           |                          | +                 | +             |       |                               |
| 8         | +                           |                           |                          |                   |               |       |                               |
| 9         | +                           |                           |                          |                   | +             |       |                               |
| 10        |                             |                           |                          | -                 | +             |       |                               |
| 11        | +                           |                           |                          |                   |               |       | +                             |
| 12        | +                           |                           |                          |                   | +             |       |                               |
| 13        | +                           |                           |                          |                   | +             |       |                               |
| 14        |                             |                           |                          |                   | +             |       |                               |
| 15        | +                           |                           | +                        |                   |               |       |                               |
| 16        | +                           |                           |                          |                   |               |       |                               |
| 17        |                             |                           |                          |                   | +             |       |                               |
| 18        | +                           |                           |                          |                   | +             |       | +                             |
| 19        | +                           |                           |                          |                   |               |       |                               |
| 20        |                             | +                         |                          |                   |               |       |                               |
| 21        |                             |                           |                          |                   |               |       | +                             |
| 22        |                             |                           |                          |                   | +             |       |                               |

Примечание: (+) положительный, (-) отрицательный. Голубым цветом выделены живые пациенты, желтым — пациенты, у которых наступил летальный исход, аутопсия не проводилась; красным — летальный исход наступил, аутопсия проводилась. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

## Частота выявления амилоидоза в многопрофильном стационаре по результатам биопсийных исследований

| Год       | Количество пролеченных в стационаре пациентов | Количество пациентов, материал которых направлен на гистологическое исследование для верификации амилоида | Количество позитивных результатов | % больных с амилоидозом из числа пролеченных в стационаре | Частота диагностики амилоидоза/100 тыс. чел. |
|-----------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 2015      | 42024                                         | 4                                                                                                         | 0                                 | 0                                                         | 0                                            |
| 2016      | 46047                                         | 5                                                                                                         | 1                                 | 0,0021                                                    | 2,17                                         |
| 2017      | 45909                                         | 15                                                                                                        | 3                                 | 0,0065                                                    | 6,53                                         |
| 2018      | 49604                                         | 34                                                                                                        | 15                                | 0,030                                                     | 30,2                                         |
| 2019      | 47024                                         | 86                                                                                                        | 25                                | 0,053                                                     | 53,2                                         |
| 2018-2019 | 96628                                         | 120                                                                                                       | 40                                | 0,041                                                     | 41,4                                         |
| 2008-2019 | 445964                                        | -                                                                                                         | 56                                | 0,0126                                                    | 12,6                                         |

явлено не было; в 6 (42,8%) случаях забор биоптата иной локализации не проводился, в 7 (31,8%) случаях депозиты амилоида выявлены в биоптатах двух и более локализаций (при этом в 1 (14,3%) случае системный характер поражения позже подтвержден на аутопсии, в 2 (28,6%) случаях позитивные биоптаты были взяты из разных отделов желудочно-кишечного тракта) (таблица 1).

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 клинко-инструментальной картиной поражения, характерной для амилоидоза, как минимум одного органа. Клинико-инструментальным критерием поражения сердца являлось наличие утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ) >12 мм. Клинико-инструментальным критерием поражения почек являлось наличие альбуминурии/протеинурии и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

В каждом из 22 (100%) случаев аутопсий (в 6 (27,3%) случаях диагноз был установлен прижизненно, а в 16 (72,7%) случаях впервые установлен на аутопсии) выявлен системный характер амилоидоза.

При формулировке патологоанатомического диагноза в 18 (81,8%) случаях системный амилоидоз рассматривался как первоначальная причина смерти (в 14 (63,6%) случаях фигурировал в качестве основного заболевания, в 4 случаях рассматривался как коморбидное состояние: в 3 (13,6%) — в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), в 1 (4,6%) — в сочетании с гипертонической болезнью. В 4 (18,2%) случаях рассматривался в качестве осложнения основного заболевания, при этом в качестве первоначальной причины смерти фигурировали: ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, миеломная болезнь и первично-множественные, злокачественные метастатические новообразования.

Были проанализированы все доступные электрокардиограммы (ЭКГ) — у 6 живых и 18 умерших пациентов, зарегистрированные непосредственно перед смертью. Оценены критерии Корнелла, Соколова-Лайона и вольтаж зубцов ЭКГ. Низким вольтажом считался вольтаж в отведениях от конечностей <5 мм или в прекардиальных <10 мм [11]. QRS комплексы желудочкового происхождения, артефакты из анализа исключались.

Был проведен ретроспективный анализ результатов эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования. ЭхоКГ

была проведена лишь 20 (52,6% от всех) пациентам, из них у 8 (40%) амилоидоз был диагностирован после смерти, у 12 (60%) — прижизненно. Данных по толщине правых отделов, межпредсердной перегородки в медицинской документации представлено не было. У 12 (57,1%) пациентов при ЭхоКГ оценка диастолической функции ЛЖ не проводилась. Уровень NT-proBNP (N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида) в сыворотке крови, к сожалению, у большинства пациентов не определялся [12].

Для оценки функционального состояния почек была рассчитана СКФ по формуле CKD-EPI (n=20). Кроме того, проведена оценка прижизненных данных по наличию и степени выраженности протеинурии по результатам общего анализа мочи (n=18). Структурные особенности почек были проанализированы как по данным ультразвукового исследования (n=19), так и по результатам аутопсии.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Поскольку часть полученных данных не подчинялась закону нормального распределения, применяли непараметрические методы. Центральная тенденция и дисперсия признака представлена как медиана и интерквартильный размах (указан в скобках). Оценку межгрупповых различий в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни [13].

## Результаты

По результатам биопсийных исследований системный амилоидоз был диагностирован у 56-ти из 445967 пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар за период с 2008 по 2019гг (0,0126%; 12,6/100000 госпитализированных). Направление материала с целью морфологического подтверждения/исключения депозитов амилоида вплоть до конца 2016г осуществлялось лишь в единичных случаях. Например, в 2015г материал направлен от 4 пациентов (все случаи негативны), в 2016г — от 5 пациентов (депозиты амилоида выявлены в 1 случае). Затем отмечено постепенное увеличение числа запросов на верификацию амилоида, и в 2017г исследован материал уже от 15 пациентов (депозиты амилоида выявлены в 3 случа-

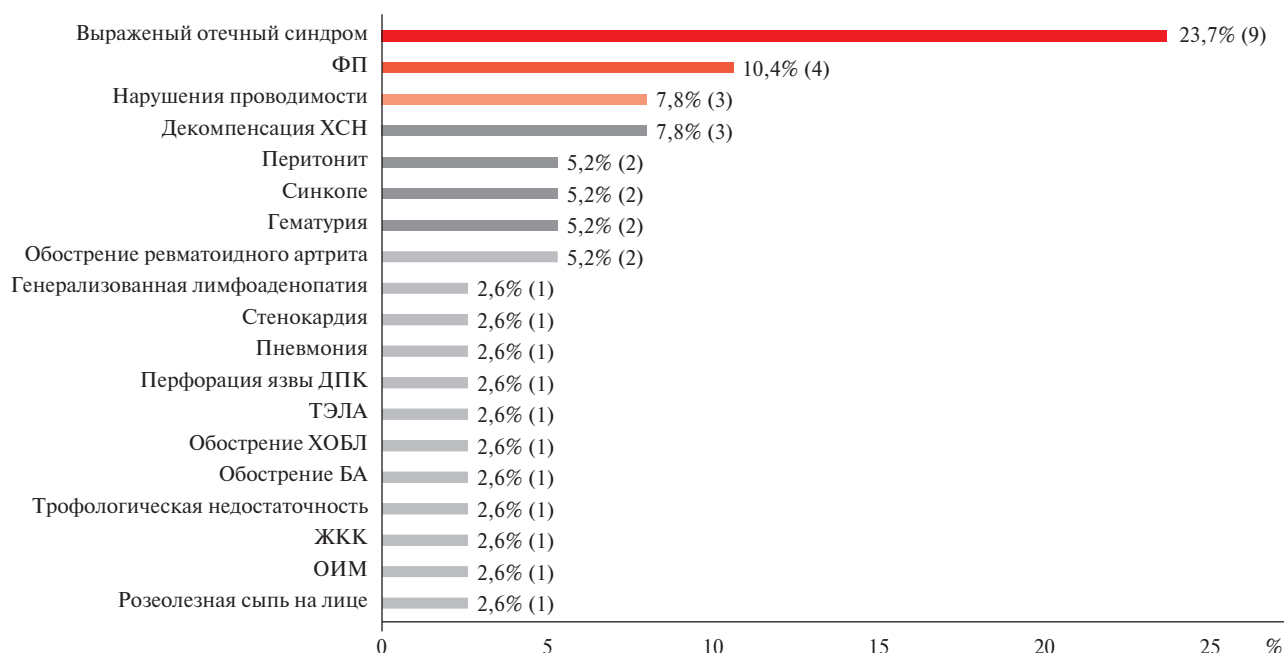


Рис. 2 Причины госпитализации у больных системным амилоидозом.

Примечание: БА — бронхиальная астма, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ях), в 2018г — от 34 пациентов (депозиты амилоида выявлены в 15 случаях), в 2019г — от 86 пациентов (депозиты амилоида выявлены в 25 случаях) (таблица 2).

Из 56 пациентов с верифицированным амилоидозом его системный характер доказан у 38 чел. Возраст этих пациентов составил 72,5 (64–84) года. Из 38 пациентов с верифицированным системным амилоидозом абсолютное большинство (32 чел., 84,2%) было >60 лет (минимальный возраст: 37 лет, максимальный — 98 лет). Среди пациентов с системным амилоидозом преобладали женщины — 65,8% (n=25).

Причины госпитализации у больных с диагностированным системным амилоидозом были разнообразны, самыми частыми являлись выраженный отечный синдром у 9 (23,7%), фибрилляция предсердий (ФП) у 4 (10,5%), нарушения проводимости у 3 (7,9%) и декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 3 (7,9%) пациентов (рисунок 2). Продолжительность госпитализации среди пациентов с системным амилоидозом составила 11,5 (5–17) сут.

У 31 (81,6%) пациента с системным амилоидозом имела место артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе: у 2 (5,3%) пациентов — 1 ст., у 5 (13,2%) — 2 ст., у 24 (63,1%) — 3 ст. При госпитализации у 5 (13,2%) больных была выявлена артериальная гипотензия (все пациенты с гипотензией были в группе умерших). Информации о наличии у этих пациентов в анамнезе АГ не имеется. Ортостатическая ги-

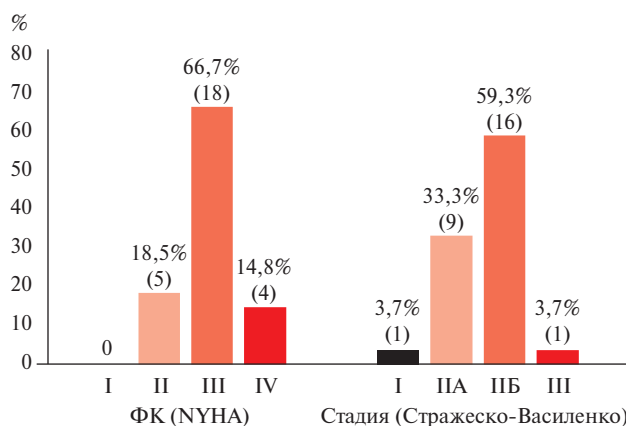


Рис. 3 ФК (по NYHA) и стадия (по Стражеско-Василенко) ХСН у пациентов с системным амилоидозом (n=27).

потензия в документации не отмечена ни у одного пациента.

У 20 (52,6%) пациентов с системным амилоидозом, в т.ч. у 15 умерших (39,5%) в анамнезе была указана ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 13 из них (34,2%), в т.ч. у 9 (23,7%) умерших в анамнезе фигурировал перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). На аутопсии рубцовые изменения в миокарде выявлены только в 5 (55,6% от 9 умерших) случаях.

Сахарный диабет (СД) 2 типа был в анамнезе у 14 (36,8%) больных с системным амилоидозом.

ХСН была указана в диагнозе у 27 (71,1%) пациентов с системным амилоидозом. У большинства пациентов был III функциональный класс (ФК) по

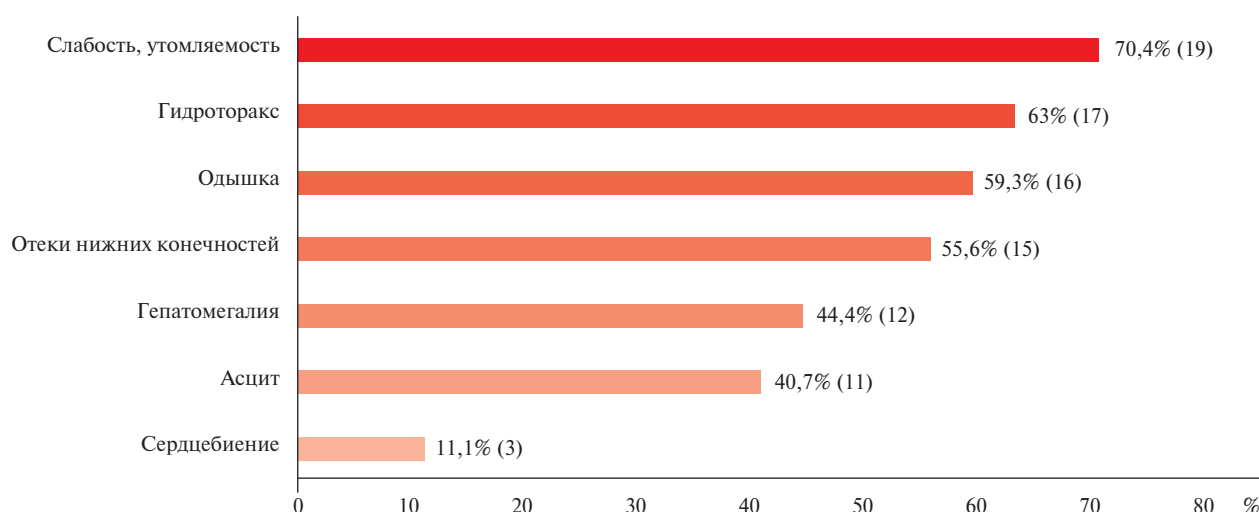


Рис. 4 Клиническая симптоматика у пациентов с системным амилоидозом.

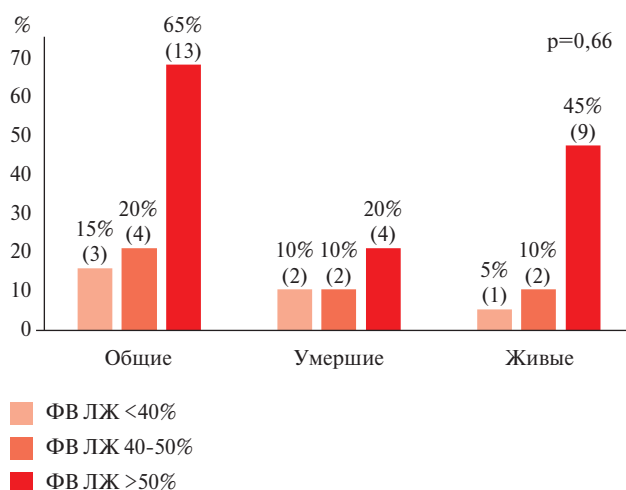


Рис. 5 Систолическая функция ЛЖ у больных с системным амилоидозом (n=20) в общей группе ("общие"), с диагностированным после смерти амилоидозом ("умершие"), с прижизненной диагностикой амилоидоза ("живые").

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ.

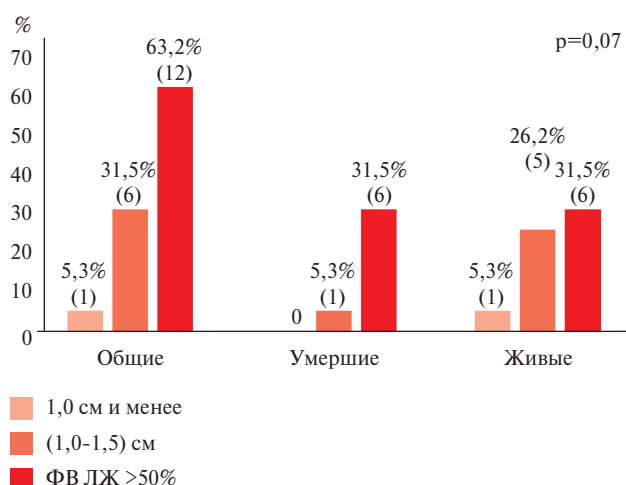


Рис. 6 ГЛЖ у больных системным амилоидозом (n=19).

НУНА (New-York Heart Association) и ИБ стадия ХСН по классификации Стражеско-Василенко (рисунок 3). Из симптомов ХСН одышка указана в жалобах у 16 (59,3%), слабость и/или утомляемость — у 19 (70,4%), отеки нижних конечности — у 15 (55,6%), сердцебиение — у 3 (11,1%) пациентов. Из признаков ХСН гидроторакс выявлен у 17 (63,0%), гепатомегалия — у 12 (44,4%), асцит — у 11 (40,7%) пациентов (рисунок 4).

При ЭхоКГ переднезадний размер левого предсердия составил 4,3 (3,9-5,1) см, его объем — 78 (62-110) мл, площадь правого предсердия — 22 (17-24) см<sup>2</sup>, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (по Симпсону) — 55 (44,5-55)%. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40% выявлена у 3 (15%), с промежуточной у 4 (20%), с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) у 13 (65%) пациентов (рисунок 5). ФВ ЛЖ у пациентов с прижизненной и посмертной диагностикой амилоидоза достоверно не различались (p>0,05).

Толщина межжелудочковой перегородки по данным ЭхоКГ составила 1,5 (1,3-1,72), задней стенки ЛЖ — 1,5 (1,3-1,6) см. В заключении ЭхоКГ гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) была указана у 18 (94,7%) пациентов (n=19) (у 1 пациента в протоколе ЭхоКГ толщина стенки ЛЖ не оценивалась), из них у 12 (63,2%) пациентов — выраженная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ >1,5 см). У 100% больных ГЛЖ была симметричной (рисунок 6). Толщина стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ у пациентов с прижизненной и посмертной диагностикой амилоидоза достоверно не различались (p>0,05) (таблица 3).

У 100% пациентов (n=20) при ЭхоКГ выявлены изменения клапанного аппарата. У 17 (85%) пациентов выявлена митральная регургитация, у 8 (40%) — аортальная, у 4 (20%) — легочная, у 16 (80%) пациентов — трикуспидальная регургитация. Стенотического поражения клапанного аппарата

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с системным амилоидозом, диагностированным после смерти и прижизненно

| Параметр                                                      | После смерти (n=22, 57,9%) | Прижизненно (n=16, 42,1%) | P     |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| Пол М/Ж, %                                                    | 40,9/59,1                  | 25/75                     | 0,54  |
| Возраст, лет                                                  | 79 (65-85)                 | 68,5 (60-75)              | 0,14  |
| Продолжительность госпитализации, сут.                        | 8 (2-19)                   | 14,5 (9-18)               | 0,24  |
| Уровень протеинурии, г/л                                      | 1,25 (1-3)                 | 0,55 (0-2)                | 0,026 |
| Толщина стенки ЛЖ, см                                         | 1,5 (1,4-2,1)              | 1,45 (1,3-1,66)           | 0,22  |
| Наличие нарушений ритма, % (n)                                | 50 (11)                    | 37,5 (6)                  | 0,55  |
| Наличие нарушений проводимости, % (n)                         | 27,3 (6)                   | 25 (4)                    | 0,98  |
| АГ в анамнезе, % (n)                                          | 77,3 (17)                  | 87,5 (14)                 | 0,62  |
| ФВ ЛЖ, %                                                      | 45,3                       | 52,9                      | 0,26  |
| СД 2 типа, % (n)                                              | 40,9 (9)                   | 31,3 (5)                  | 0,63  |
| Диастолическая дисфункция ЛЖ, % (n/валидное количество)       | 66,6 (2/3)                 | 66,6 (4/6)                | 1     |
| Легочная гипертензия, % (n/валидное количество)               | 75 (6/8)                   | 80 (8/10)                 | 0,66  |
| Наличие выпота в полости перикарда, % (n/валидное количество) | 44,4 (8/18)                | 18,8 (3/16)               | 0,21  |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ.

у пациентов с системным амилоидозом выявлено не было (рисунок 7).

В ЭхоКГ заключении описаны “включения кальция” у 10 (50%) пациентов: у 3 (15%) — только в створках митрального клапана, у 4 (20%) — только в створках аортального клапана, у 3 (15%) — в створках и митрального, и аортального клапана. У 6 (30%) пациентов имелись признаки “зернистости” миокарда.

Гипокинез миокарда ЛЖ выявлен у 6 (30%) пациентов: у 4 (20%) — диффузный (у двух живых и двух умерших), у одного (живого) — локальный, у одного (умершего) — локальный на фоне диффузного гипокинеза. Акинез выявлен у 2 (10%) пациентов: одного умершего и одного живого. На аутопсии у пациентов с нарушениями локальной сократимости были выявлены рубцовые изменения миокарда.

Неинвазивно признаки легочной гипертензии выявлены у 14 (77,8% пациентов, которым была проведена ЭхоКГ, у 2 пациентов в протоколе ЭхоКГ систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) не было отражено) пациентов, из них 7 умерших. У 10 (55,6%) степень легочной гипертензии была первой (СДЛА <50 мм рт.ст.), у 3 (16,7%) — второй (СДЛА 50-80 мм рт.ст.), у 1 (5,6%) — третьей (СДЛА >80 мм рт.ст.). На аутопсии у 3 (42,9% всех умерших пациентов с легочной гипертензией) было поражение амилоидом бронхолегочной системы, у 2 (28,6%) пациентов имелись депозиты амилоида в стенках артериальных сосудов легких.

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 6 (28,6%) пациентов, которым проводилась ЭхоКГ (у 1 пациента ЭхоКГ не проводилась в стационаре, но имелись анамнестические данные о наличии диастолической функции ЛЖ): у 2 (9,5%) — нару-

шение релаксации, у 2 (9,5%) — псевдонормализация, у 2 (9,5%) — рестрикция; у 3 (14,3%) пациентов в документации отмечена нормальная диастолическая функция.

Выпот в полости перикарда был выявлен у 11 (28,9%), из них у 1 (2,6%) пациента был гемоперикард с тампонадой сердца (как осложнение расслоения восходящей аорты).

При анализе доступных ЭКГ, зарегистрированных непосредственно перед смертью у умерших и при последней госпитализации у живых (n=26), были выявлены низкий вольтаж на ЭКГ у 11 (42,3%) пациентов, из них 10 (90,9%) умерших.

ФП выявлена у 17 (44,7%) пациентов с системным амилоидозом: у 9 (23,7%) — постоянная, у 1 (2,6%) — персистирующая, у 7 (18,4%) — пароксизмальная форма. У 15 (39,5%) пациентов с ФП рассматривалась как осложнение АГ (5,3%) или ИБС (34,2%), у 2 (5,3%) — как идиопатическая ФП. Частая желудочковая экстрасистолия зарегистрирована у 2 (5,3%), пароксизмальная желудочковая тахикардия — у 1 (2,6%), фибрилляция желудочков — у 1 (2,6%) пациента (непосредственно перед смертью).

Нарушения проводимости выявлены у 10 (26,3%) пациентов: атриовентрикулярная (АВ) блокада — у 4 (10,5%), блокада правой ножки пучка Гиса — у 6 (15,8%), левой ножки пучка Гиса — у 8 (21,1%) пациентов. Нарушения проводимости чаще имели место у мужчин (60% от всех больных с нарушением проводимости): частота выявления АВ блокады в 3 раза, блокады левой ножки пучка Гиса в 1,7 раза, блокады правой ножки пучка Гиса в 5 раз у мужчин была выше, чем у женщин. 5 (13,2%) пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор. Причиной имплантации являлись

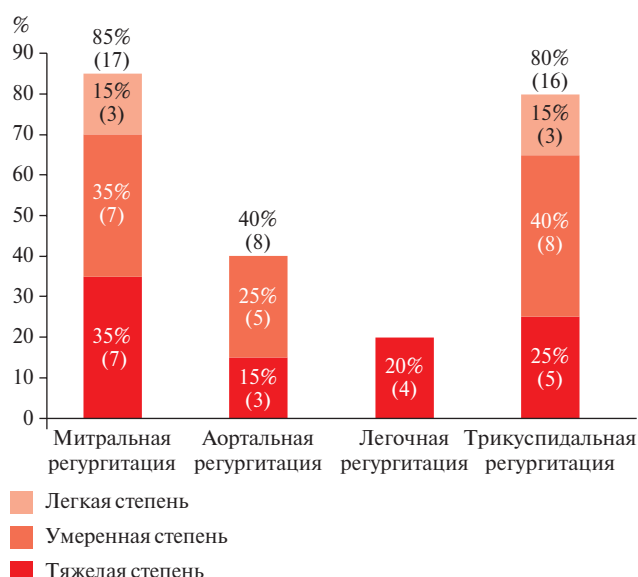


Рис. 7 Поражения клапанного аппарата сердца у больных системным амилоидозом (n=20).

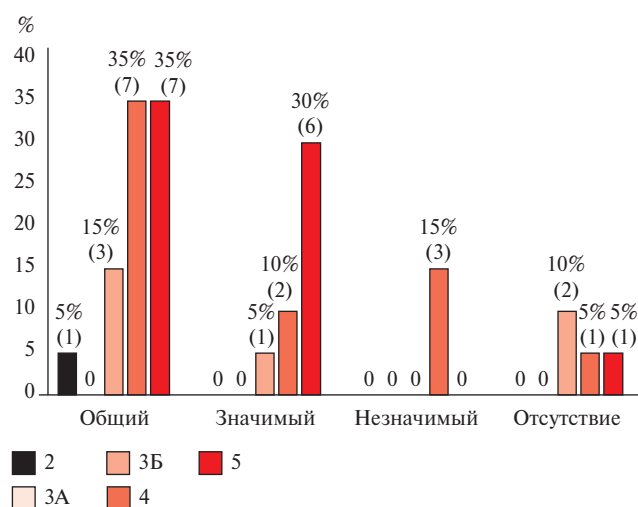


Рис. 9 Стадии ХБП у пациентов с системным амилоидозом. Примечание: Значимый: пациенты со значимым для развития почечной недостаточности поражением почек амилоидом по данным аутопсии. Незначимый: пациенты с незначимым поражением почек амилоидом по данным аутопсии. Отсутствие: пациенты с отсутствием депозитов амилоида в почках.

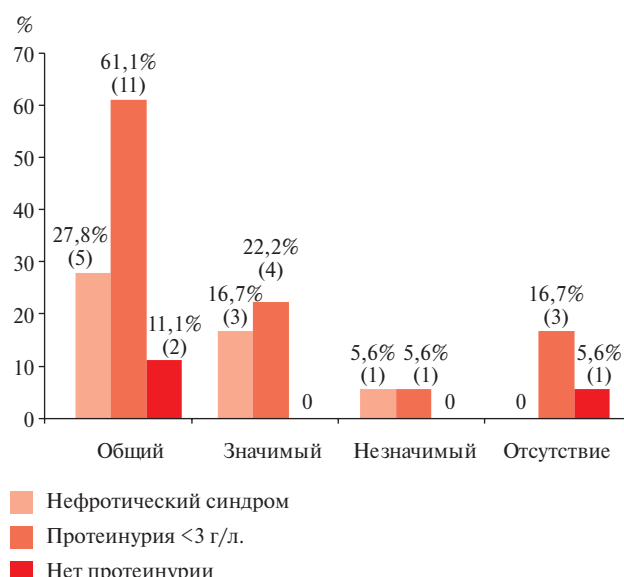


Рис. 8 Протеинурия у пациентов с системным амилоидозом. Примечание: Значимый: пациенты со значимым для развития почечной недостаточности поражением почек амилоидом по данным аутопсии. Незначимый: пациенты с незначимым поражением почек амилоидом по данным аутопсии. Отсутствие: пациенты с отсутствием депозитов амилоида в почках.

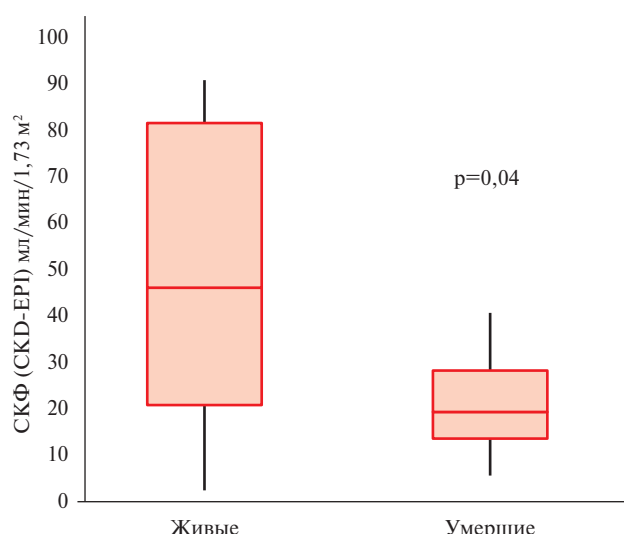


Рис. 10 СКФ у живых и умерших больных системным амилоидозом.

АВ-блокада III ст. у 3 (7,9%), брадисистолическая постоянная форма ФП у 2 (5,3%) пациентов. Нарушения ритма и проводимости у пациентов с прижизненной и посмертной диагностикой амилоидоза достоверно не различались ( $p>0,05$ ) (таблица 3).

На аутопсии депозиты амилоида в ткани сердца обнаружены у всех 22 (100%) умерших, масса сердца составляла 440,5 (370-550) г, выраженная ГЛЖ присутствовала у 19 (86,4%) пациентов. По сравнению с результатами ЭхоКГ стенка ЛЖ была толще на 28,6 (20-33,3%): 20 (18-22) мм по результатам аутопсии и 15 (14-15) мм по данным ЭхоКГ. Отложение депозитов амилоида в стенках интра-

муральных ветвей коронарных артерий (КА) было выявлено у всех 22 (100%) умерших больных, оценка стеноза просвета интрамуральных ветвей КА не задокументирована. При исследовании крупных ветвей у каждого из 22 (100% умерших) случаев выявлены признаки атеросклероза КА, при этом у 3 (13,6%) без стеноза КА, у 14 (63,6%) со стенозом до 50%, у 2 (9,1%) — стеноз КА 50-75%, у 3 (13,6%) — стеноз КА  $\geq 75\%$ .

СКФ у пациентов с системным амилоидозом составляла 21,2 (13,1-40) мл/мин/1,73 м². Медиана СКФ среди умерших со значимым, незначимым поражением почек амилоидом и с отсутстви-

ем депозитов амилоида в почках составляла 16,8/23,1/27,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно. Протеинурия выявлена у 88,9% пациентов, ее уровень составил 1,1 (0,5-3,0) г/л. Среди умерших больных медиана уровня протеинурии у пациентов со значимым, незначимым поражением почек амилоидом и с отсутствием депозитов амилоида в почках составляла 3,2/2,0/0,75 г/л. Нефротический синдром был диагностирован у 5 (27,8%) больных (рисунок 8). Хроническая болезнь почек (ХБП) 2 стадии выявлена у 5%, 3а у 0%, 3б у 15%, 4 у 35%, 5 у 35% пациентов (рисунок 9).

По данным ультразвукового исследования почек (n=19), у 4 (21,1%) пациентов выявлено уменьшение размера, толщины паренхимы одной или двух почек, у 2 (10,5%) пациентов — увеличение размера почек.

У умерших пациентов была достоверно ниже СКФ 17,8 (10-28,2) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, чем у живых 42,1 (14,7-89,7) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,04) (рисунок 10). Уровень протеинурии у умерших пациентов был достоверно выше, чем у живых (1,25 (1-3) г/л и 0,55 (0-2) г/л, соответственно, p=0,026 (таблица 3).

На аутопсии депозиты амилоида в ткани почек выявлены в 16 случаях (72,7%), при этом значимое для развития почечной недостаточности поражение почек имело место в 11 (68,75%) случаях, а в 6 (27,3%) случаях депозитов амилоида выявлено не было. У 8 пациентов (50% от всех пациентов с подтверждением амилоидоза почек) отмечалось снижение массы почек, у 7 (43,7%) — увеличение массы почек, у 1 (6,3%) — нормальная масса почек.

## Обсуждение

Настороженность врачей в отношении амилоидоза часто низка, поскольку клиническая картина стерта и существуют альтернативные объяснения многих симптомов [14].

На сайте Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru) официальная статистика по амилоидозу не представлена. По данным National Amyloidosis Centre, распространенность амилоидоза в Англии превышает 0,8 на 100 тыс. населения [15]. По данным исследования в США, проведенного с 2000 по 2012гг среди пациентов Medicare, госпитализированных в связи с ХСН, отмечен значительный рост распространенности (от 8 до 17 на 100 тыс. человеко-лет) и заболеваемости (от 18 до 55 на 100 тыс. человеко-лет) амилоидозом сердца, наиболее заметный после 2006г [8]. В ГКБ им. В. М. Буянова в период с 2008 по 2017гг выявляемость амилоидоза была крайне низкой, в 2018-2019гг она составила 30-53 на 100 тыс. человеко-лет, что сопоставимо с данными международных референсных центров. По-видимому, количество пациентов с амилоидозом значительно превышает ко-

личество диагностированных случаев, в связи с чем крайне необходима настороженность клиницистов в отношении этого заболевания и скрининг для его исключения [16].

Поражение сердечно-сосудистой системы при системном амилоидозе в настоящей, как и в ранее опубликованных работах, было представлено утолщением стенки ЛЖ, нарушением сократимости, систолической и диастолической функции ЛЖ, недостаточностью клапанного аппарата сердца, нарушениями ритма и проводимости, поражением интрамуральных КА, ХСН (III-IV ФК по NYHA у 81,5%, ХСНсФВ у 53,3% пациентов) [14, 17].

С 2016г в качестве обязательного критерия диагностики ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ и ХСНсФВ рекомендовано определение NT-proBNP. К сожалению, в широкую клиническую практику это было внедрено не сразу, в связи с чем у большинства пациентов с системным амилоидозом значения этого показателя не определялись, что не позволяет достоверно говорить о наличии у них ХСНсФВ и стадии амилоидоза сердца. Возможно, в связи с тем, что в числе пациентов с ХСНсФВ в ряде рандомизированных клинических исследований могли оказаться пациенты с амилоидозом сердца, многие лекарственные препараты не доказали свою эффективность у больных с ХСНсФВ. В будущих протоколах и в реальной клинической практике у больных с ХСНсФВ и рефрактерной к лечению ХСН обязательно необходимо исключать наличие амилоидоза [6].

Среди пациентов с системным амилоидозом утолщение стенки ЛЖ было выявлено у 94,7%, у 63,2% >1,5 см. Это значительно превышает данные исследования Mohammed SF, et al., в котором ГЛЖ отмечена у 68% больных с амилоидозом и ХСН. Различия могут быть обусловлены тем, что в данное исследование включались больные только с диким типом ATTR-амилоидоза [14]. Выраженное утолщение стенки ЛЖ у больных при отсутствии причин для увеличения пред- и постнагрузки на ЛЖ должно являться основанием для скрининга на амилоидоз.

У больных с системным амилоидозом одна из форм ФП имела место в 44,7% случаев. 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 [18], и превышает частоту ФП, составившую 10-15% среди больных с амилоидозом сердца, ранее опубликованную Falk RH, et al. Эти различия могут быть обусловлены тем, что в данную работу были включены только больные с AL-амилоидозом [19]. В связи с высокой частотой ФП среди больных с системным амилоидозом целесообразно во всех случаях “идиопатической” ФП проводить скрининг на амилоидоз.

Нарушения проводимости выявлены у 26,3% пациентов. В связи с этим при наличии у больных с ХСН различных нарушений проводимости неясной этиологии также необходим скрининг на амилоидоз сердца.

У 52,6% пациентов в анамнезе была указана ИБС, у 34,2% — ИМ. Это превышает общую распространенность ИБС (35,2%), ИМ (9,5% мужчин и 2,7% женщин) в России в возрасте >55 лет [20]. На аутопсии отложение депозитов амилоида в стенках интрамуральных КА было обнаружено у 100% умерших больных. По данным MA. Neben-Wittich, et al., обструктивный интрамуральный коронарный амилоидоз имел место у 66% пациентов [21]. В основе этой патологии лежит прогрессирующее сужение просвета малых интрамуральных КА, вызванное отложением амилоида в их стенке, что приводит к ишемии и повреждению миокарда, которое может сопровождаться стабильным повышением уровня тропонина крови, и который целесообразно оценивать у больных с подозрением на амилоидоз. Атеросклеротическое поражение суженных малых интрамуральных КА на фоне выраженной ГЛЖ создает благоприятные условия для развития ишемии и ИМ у больных с системным амилоидозом [16]. В связи с этим необходимо учитывать, что задокументированный ИМ, постинфарктный кардиосклероз и ЭхоКГ картина нарушений локальной сократимости ЛЖ не исключают наличие у больного амилоидоза сердца.

У 81,6% рассматриваемых пациентов отмечена АГ в анамнезе, у 63,1% — АГ 3 ст. Это соответствует данным исследования Mohammed SF, et al., в котором АГ отмечалась у 78% больных с системным амилоидозом и ХСНсФВ [14]. Это свидетельствует о том, что гипертензивный анамнез не исключает наличие у больного системного амилоидоза. Артериальная гипотензия и низкий вольтаж комплексов QRS, которые отмечены главным образом в группе умерших пациентов, вероятнее всего, могут рассматриваться как проявление выраженного или терминального амилоидного поражения сердца.

У 80% пациентов с системным амилоидозом диагностирована ХБП, чаще 3б-5 стадий, у 88,9% — протеинурия, у 27,8% — нефротический синдром. В связи с этим скрининг на амилоидоз особенно необходим больным с кардиоренальным синдромом — сочетанием поражения сердца и почек, особенно с протеинурией А3-А4 и ХБП 4-5 стадии [22, 23].

У трети пациентов с системным амилоидозом был сопутствующий СД, что свидетельствует о том, что его наличие тоже не должно приводить к отказу от скрининга на амилоидоз сердца. Количество информации о сочетании амилоидоза и СД в литературе крайне ограничено.

**Ограничения исследования.** В связи с тем, что амилоидоз встречается и диагностируется край-

не редко, в анализ были включены пациенты, госпитализированные в 2008-2019гг. В связи с ретроспективным характером исследования, разными поводами и сроками госпитализации, различными клиническими проявлениями и примененными медико-экономическими стандартами ведения больных, диагностикой амилоидоза при аутопсии почти у половины пациентов не было единого протокола обследования сердечно-сосудистой системы, проведены не все обследования, необходимые пациентам с сердечно-сосудистой патологией и амилоидозом в соответствии с современными рекомендациями. В дальнейшем пациентам с подозрением на амилоидоз обязательны проведение ЭхоКГ по современным протоколам с оценкой диастолической функции, толщины стенок правых отделов сердца, межпредсердной перегородки и др., оценка уровня тропонина для определения степени повреждения миокарда и NTproBNP, который с 2016г является обязательным критерием диагностики ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ и ХСНсФВ, а также все остальные обследования в соответствии с клиническими рекомендациями. К сожалению, типирование амилоида (иммуногистохимия и масс-спектрометрия) в Российской Федерации в настоящее время недоступны в большинстве учреждений, поэтому среди пациентов с диагностированным системным амилоидозом типирование амилоида (проба с перманганатом калия, иммуногистохимическое исследование) проведено лишь в 26,3% случаев. Тип амилоида влияет на особенности поражения сердечно-сосудистой и других систем, а также на лечение пациентов, что крайне важно учитывать в клинической и научной работе [24-27]. Необходимо широкое внедрение типирования амилоидоза и включение его в программу государственных гарантий в Российской Федерации.

## Заключение

Системный амилоидоз может иметь различные сердечно-сосудистые маски (ИБС, перенесенный ИМ, АГ, СД и др.). Строгое соблюдение клинических рекомендаций по диагностике сердечно-сосудистой патологии, в т.ч. обязательное проведение ЭхоКГ исследования с оценкой всех необходимых морфологических и функциональных параметров, мониторинг NT-proBNP, тропонина, проведение магнитно-резонансной томографии сердца, ортостатической пробы и др. по показаниям, позволят избежать гипердиагностики, часто встречающейся кардиологической патологии и гиподиагностики амилоидоза в реальной клинической практике.

Скрининг на амилоидоз должен включать как неинвазивные методы, в т.ч. электрофорез и иммунофиксацию белков плазмы крови и мочи, исследование на свободные легкие цепи иммуноглобу-

линов лямбда и каппа, <sup>99</sup>Tc-DPD-сцинтиграфию, генетическое тестирование (при подозрении на наследственные варианты амилоидоза, в т.ч. ATTR-амилоидоз), так и морфологическое исследование с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией и последующим типированием амилоида.

Необходимо создание национальных и международных регистров пациентов с амилоидозом для

анализа особенностей клинической картины, распространенности, естественного течения, эффективности симптоматической и патогенетической терапии и прогноза при этом заболевании.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (№ госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2).

## Литература/References

1. Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy*. 2020;29(1):13-24. (In Russ.) Лысенко (Козловская) Л. В., Рамеев В. В., Моисеев С. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13-24. doi:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-13. doi:10.1080/13506129.2016.1257986.
3. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, et al. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*. 2019;27(11):525-36. doi:10.1007/s12471-019-1299-1.
4. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med*. 2019;67:1-13. doi:10.1016/j.ejim.2019.07.022.
5. Sperry BW, Tang WHW. Amyloid heart disease: genetics translated into disease-modifying therapy. *Heart*. 2017;103(11):812-7. doi:10.1136/heartjnl-2016-309914.
6. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):343-50. doi:10.1016/j.carpath.2015.07.008.
7. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(10):1169-86. doi:10.1002/ehfj.1531.
8. Lopez-Sainz A, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*. 2019;26(3):156-63. doi:10.1080/13506129.2019.1625322.
9. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):e005407. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.
10. Fajardo J, Cummings A, Brown E, et al. Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Amyloid*. 2019;26(sup1):166-7. doi:10.1080/13506129.2019.1583178.
11. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7. doi:10.1016/j.amjcard.2004.10.028.
12. Mareev YV, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines OSSN-RKO-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSF). Diagnostics, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;8-164. (In Russ.) Мареев Ю. В., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
13. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. 2006, Mediasphere: Moscow. p. 305. (In Russ.) Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. с. 312. ISBN: 5-89084-013-4.
14. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-22. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.004.
15. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338.
16. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525-32. doi:10.1111/bjh.12286.
17. Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430-57. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Степанова Е. А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):430-57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.
18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
19. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
20. Shalnova SA, Deev AD., Kapustina AV, et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):21-8. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):21-8. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
21. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med*. 2005;118(11):1287. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.017.

22. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal Continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(2):93-106. (In Russ.) Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть II): прогностическое значение, профилактика и лечение (обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2019;2(46):93-106. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106.
23. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal Continuum (part 1): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(1): 5-22. (In Russ.) Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2019;1(45):5-22. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
24. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. ESC heart failure. 2019;6(6):1128-39. doi:10.1002/ehf2.12518.
25. Sekijima Y, Mundayat R, Ishii T, Ando Y. The current status of the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) in Japan. Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2019;26(sup1):61-2. doi:10.1080/13506129.2019.1583182.
26. Rysava R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(9):1460-6. doi:10.1093/ndt/gfy291.
27. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Eur Heart J. 2019;ehz173. doi:10.1093/eurheartj/ehz173.