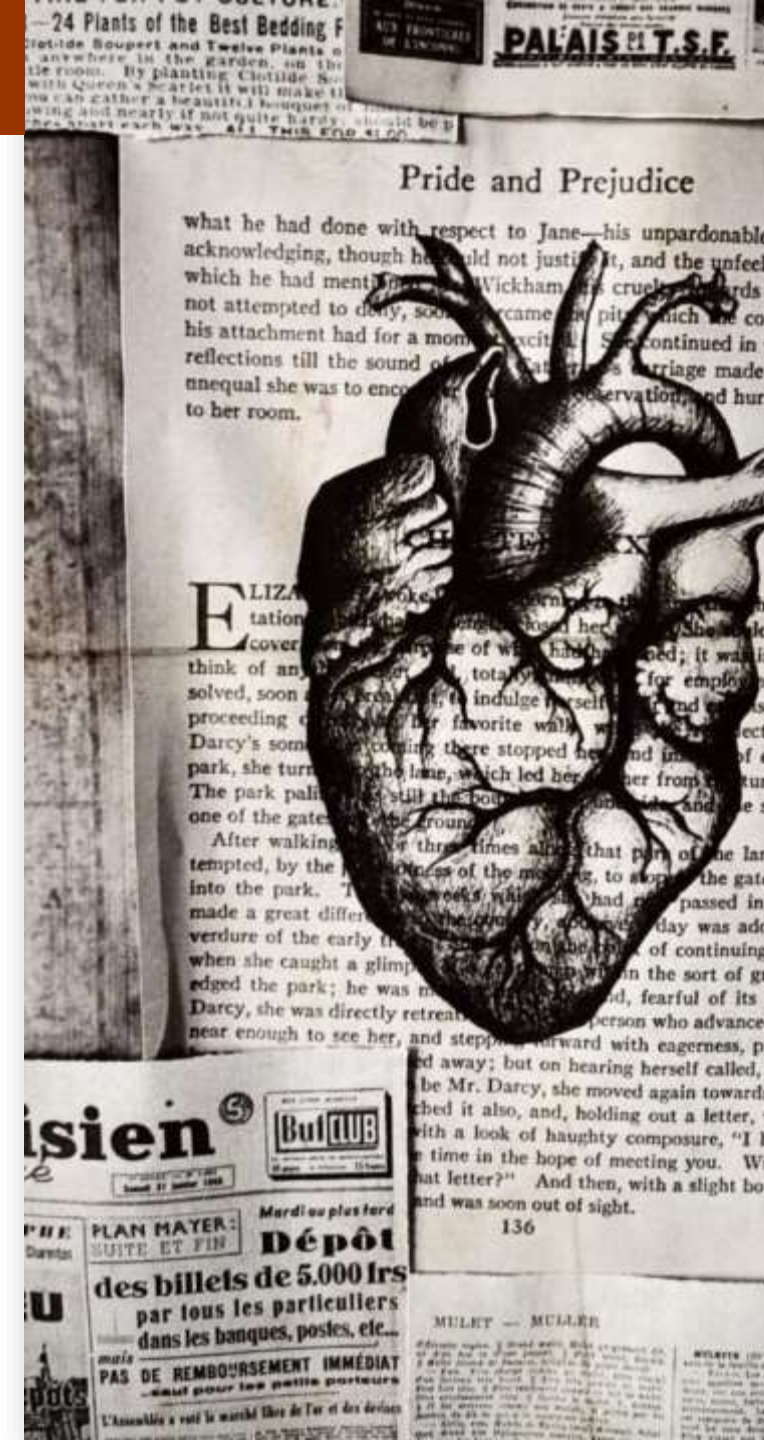


# Кардиальный амилоидоз : фокус на диагностику

Подгорная Юлия Сергеевна

студентка 6 курса, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М.  
Горького Минздрава России

научный руководитель доц. Тарадин Г.Г. зав.  
кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядыка



# Введение (1)

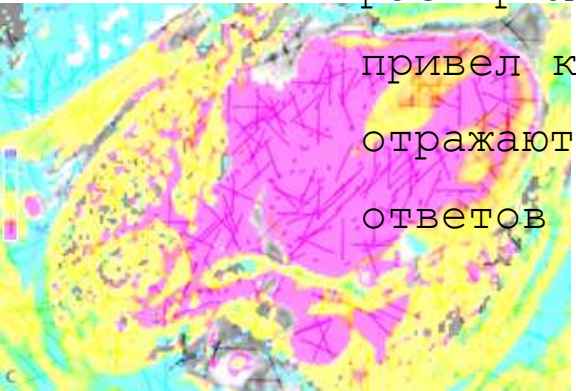
- Кардиальный амилоидоз (КА) представляет собой прогрессирующее инфильтративное заболевание миокарда, характеризующееся внеклеточным отложением нерастворимых амилоидных фибрилл, что приводит к рестриктивной кардиомиопатии. Долгое время считавшийся редким и неизлечимым, сегодня КА признается значимой и недооцененной причиной сердечной недостаточности (СН), особенно с сохранной фракцией выброса (ФВ).

- Благодаря появлению современных диагностических методов удаётся проводить точную диагностику и тем самым обеспечивают возможность для быстрого начала болезнь-модифицирующей терапии.

- Кроме того, стремительный прогресс в области мультимодальной визуализации расширил понимание патогенеза, улучшил прогнозирование течения заболевания и привел к разработке маркеров, основанных на результатах визуализации, которые

отражают «бремя» амилоида, что приобретает все большее значение при оценке Fontana M, et al. The last decade in cardiac amyloidosis: advances in understanding pathology, diagnosis and quantification, prognosis, treatment strategies, and monitoring response. JACC Cardiovasc Imaging. 2025;18(4):478-499.

Жиров И.В., и др. Амилоидоз сердца: консенсус Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):6-39.



# Введение (2)

Повышенное внимание к проблеме КА в последние годы обусловлено тремя ключевыми факторами.

Во-первых, совершенствование методов диагностики, таких как спекл-трекинг эхокардиография (ЭхоКГ) и радионуклидная визуализация, позволяет неинвазивно и точно устанавливать диагноз.

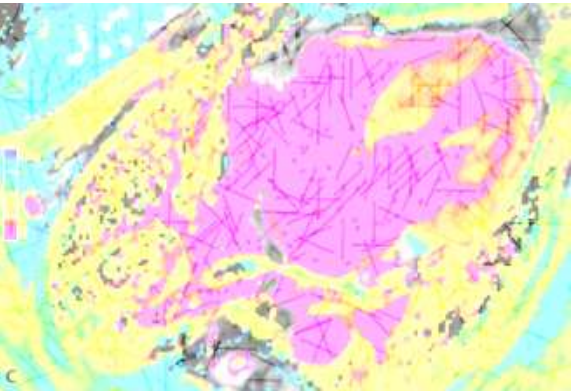
Во-вторых, КА является значимой причиной хронической СН с сохранной ФВ и ассоциирован с аортальным стенозом.

В-третьих, появление перспективных методов патогенетической терапии для обоих основных типов амилоидоза – AL и ATTR – изменило прогноз для пациентов, сделав раннюю диагностику клинически значимой. Несмотря на эти достижения, проблема гиподиагностики и позднего выявления остается крайне острой, при этом задержка диагноза для ATTR-формы может достигать в среднем 6,1 года.

В настоящее время во всем мире существует проблема поздней верификации диагноза, что замедляет начало специфической терапии и, следовательно, приводит к ухудшению прогноза пациентов с КА. Так около трети пациентов с AL-КМП до правильной постановки диагноза осматривались минимум четырьмя специалистами

# Определение

- **Кардиальный амилоидоз** — это системное заболевание, являющееся ведущей причиной рестриктивной кардиомиопатии. Патологический процесс характеризуется внеклеточным отложением в интерстиции миокарда нерастворимых фибрилл, состоящих из неправильно свёрнутых белков. Аккумуляция этих фибрилл в сочетании с компонентами внеклеточного матрикса приводит к увеличению жесткости стенок желудочков, нарушению диастолического расслабления и, на поздних стадиях, к систолической дисфункции. Вовлечение сердца является основным предиктором смертности у пациентов с системным амилоидозом, независимо от типа белка-енника.



JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING

© 2023 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

STATE-OF-THE-ART REVIEW

## The Last Decade in Cardiac Amyloidosis

Advances in Understanding Pathophysiology, Diagnosis and Quantification, Prognosis, Treatment Strategies, and Monitoring Response

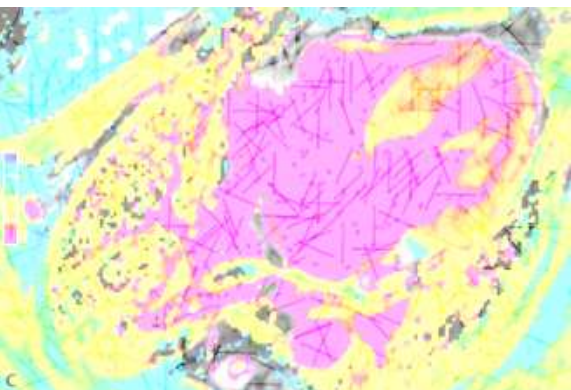
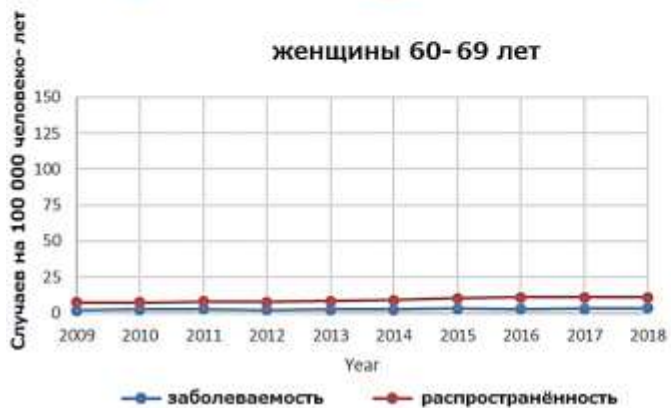
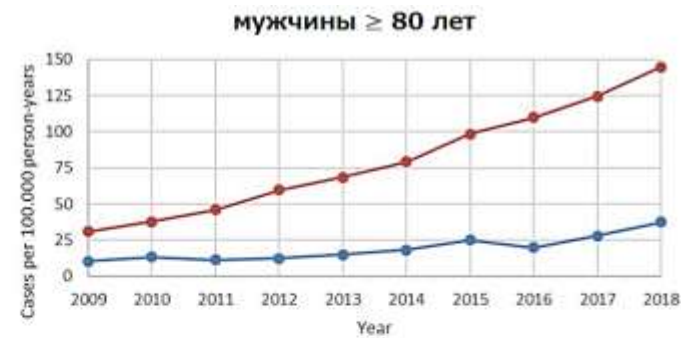
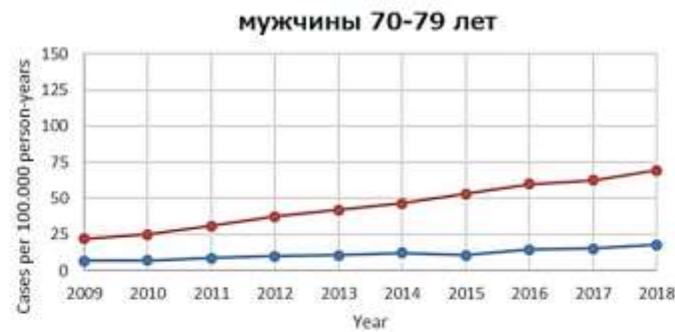
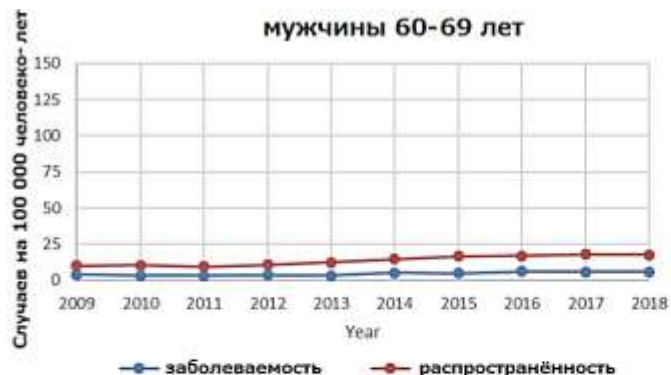
Marianna Fontana, MD, PhD,<sup>1,2\*</sup> Adam Ioannou, MBBS, BSc, PhD,<sup>3,4\*</sup> Sarah Cuddy, MBBCh, BAO,<sup>5</sup> Sharmila Dorbala, MD, MPH,<sup>6</sup> Ahmad Masri, MD,<sup>7</sup> James C. Moon, MD,<sup>8</sup> Vasvi Singh, MD,<sup>9</sup> Olivier Clerc, MD,<sup>10</sup> Mazen Hanna, MD,<sup>11</sup> Fredrick Ruberg, MD,<sup>12</sup> Martha Grogan, MD,<sup>13</sup> Michele Emdin, MD, PhD,<sup>14</sup> Julian Gillmore, MD, PhD<sup>15</sup>

# Распространенность КА (1)

- Распространенность КА варьирует в зависимости от его формы и характеристик обследуемых пациентов. По данным для оплаты медицинских услуг амбулаторных и стационарных больных КА наблюдается у 5 среди 10 000 чел.
- На сегодняшний день наиболее распространенной формой является «дикий тип» транстиретинового амилоидоза (ATTRwt), который выявляется более чем у 10% индивидуально в возрасте старше 60 лет и у 10-15% пациентов старше 65 лет с СН с сохранной ФВ.
- Согласно данным метаанализа, выполненного в США, общая распространённость КА за период с 2000 по 2012 год возросла с 18 до 55 случаев на 100 000 населения.
- С 2009 по 2018 гг. распространенность КА в Германии возросла с 15,5 до 47,6 на 100 000 человеко-лет, а заболеваемость – с 4,8 до 11,6 на 100 000 человеко-лет (след. слайд).
- Последние данные указывают на увеличение частоты выявления ATTR-CA с 8 до 17 случаев на 100 000 человеко-лет. Что касается AL-амилоидоза, то его распространенность в США за период с 2017 по 2021 год увеличилась с 22,7 до 69,1 случая на миллион населения с ежегодным приростом 32,1%.



# Распространенность КА (2)

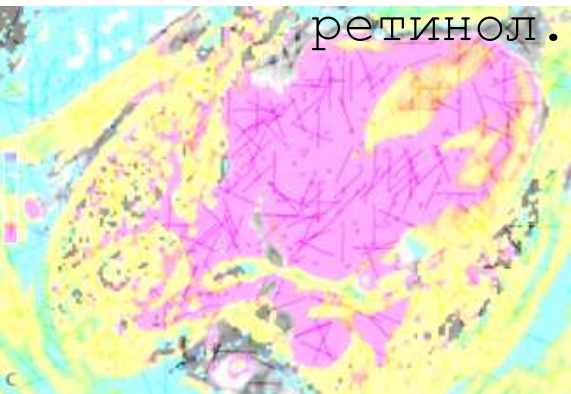


Как абсолютная распространенность и заболеваемость, так и относительный рост распространенности и заболеваемости были более выражены у мужчин и пожилых людей. У мужчин  $\geq 80$  лет распространенность составила 144,9 (95% ДИ 136,1–154,2), а заболеваемость – 37,5 (95% ДИ 33,2–42,4) на 100 000 человеко-лет в 2018 г. При этом распространенность и заболеваемость за период с 2009 по 2018 гг. увеличились по в 4,7 и 3,7 раза соответственно.

Ney S, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018. Clin Res Cardiol.

# ЭТИОЛОГИЯ (1)

- Кардиальный амилоидоз возникает вследствие отложения амилоидных фибрилл, образующихся из различных белков-предшественников. Подавляющее большинство случаев (около 98%) связаны с двумя основными типами белков.
- AL-амилоидоз (амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов): вызывается отложением фибрилл, состоящих из легких цепей (каппа или лямбда) иммуноглобулинов, которые продуцируются клональными плазмочитами при плазмочелочных дискразиях. AL-форма отличается наиболее агрессивным течением.
- ATTR-амилоидоз (транстиретинный амилоидоз): обусловлен отложением фибрилл транстиретина (TTR) – белка, транспортирующего тироксин и ретинол. Этот тип подразделяется на две формы:



# ЭТИОЛОГИЯ (2)

ATTR-амилоидоз:

1. Наследственный (ATTRv): вызывается одной из более чем 130 известных мутаций в гене транстиретина (TTR), наследуется по аутосомно-доминантному типу. Наиболее распространенными мутациями в США являются Val122Ile, Thr60Ala и Val50Met.

2. «Дикий тип» (wilde type - ATTRwt): развивается в результате возрастной дестабилизации и отложения нормального или немутантного транстиретина.

К редким формам, которые также могут поражать сердце, относятся AA-амилоидоз (вторичный, ассоциированный с хроническим воспалением), а также амилоидоз, вызванный мутациями аполипопротеинов A-I, A-II, A-IV, фибриногена и других белков.

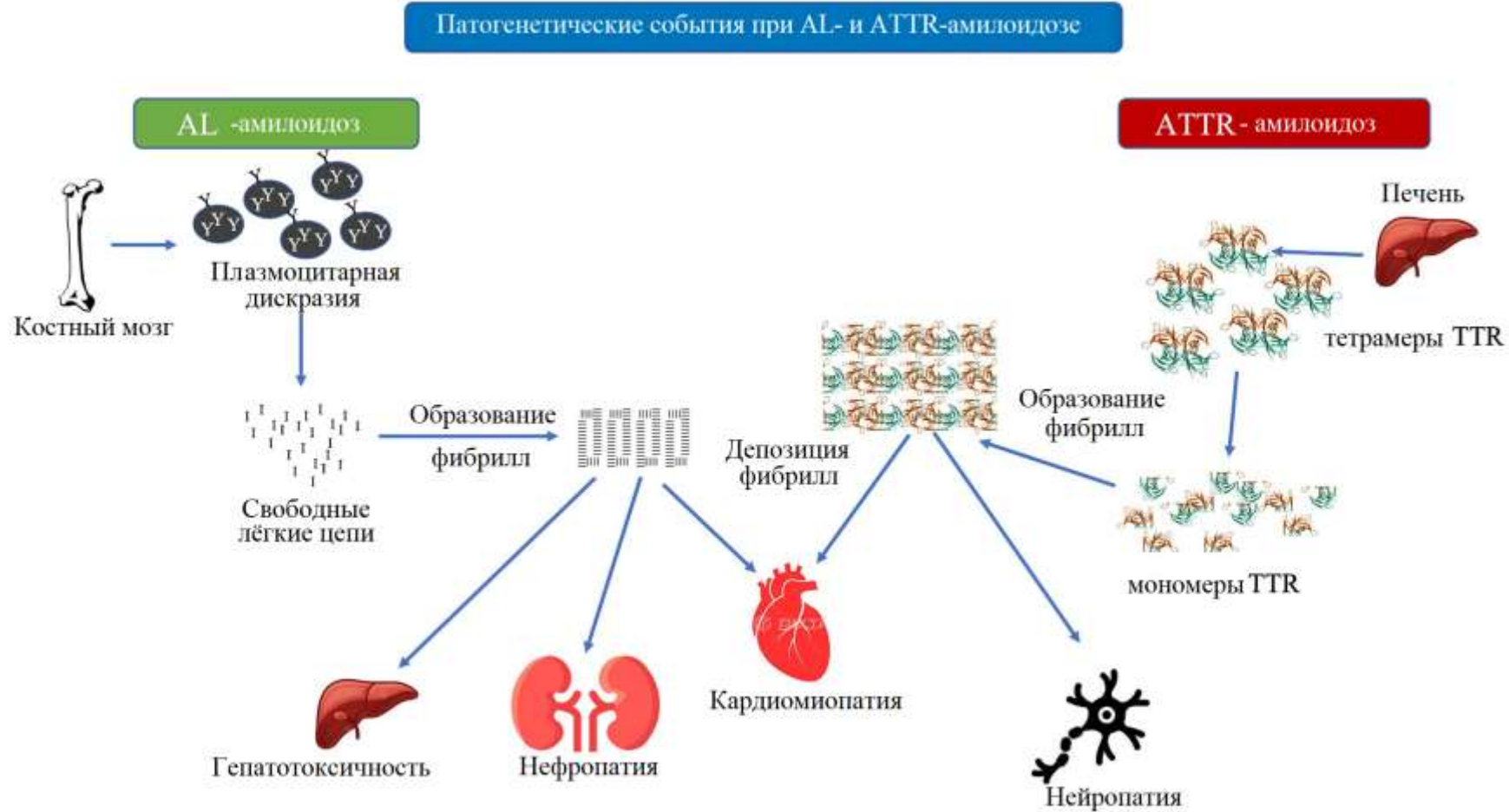


# Патогенез (1)

- Термин «амилоидоз» охватывает группу заболеваний, вызванных отложением в тканях неправильно свёрнутых белков, которые агрегируют в нерастворимые фибриллы, составляющие амилоидное вещество.
- Амилоидные фибриллы имеют диаметр от 7 до 13 нм и состоят из 2-8 протофиламентов, каждый из которых имеет диаметр от 2 до 7 нм. Протофиламенты состоят из двухслойных структур с водородными связями между амино- и карбоксильными концами полипептидной цепи.
- Чрезвычайно правильная структура амилоидных фибрилл определяет двойное лучепреломление, характерное для цвета зеленое яблоко, которое можно обнаружить в поляризованном свете после окрашивания Конго красным.
- Иммуногистохимический и протеомный анализы позволяют классифицировать различные типы амилоидоза на основе белков, образующих амилоидные фибриллы. Международное общество по изучению амилоидоза в настоящее время распознает 42 различных белка, вызывающих амилоидоз у человека.
- Отложение амилоида может поражать несколько органов и тканей, но поражение сердца, которое обычно проявляется в виде рестриктивной кардиомиопатии с диастолической дисфункцией, является основным фактором, определяющим выживаемость и госпитализацию.



# Патогенез (2)



Схематическая диаграмма, иллюстрирующая основные патогенетические звенья КА. Образование фибрилл амилоида при AL- и ATTR-амилоидозе способствует их аккумуляции в тканях, включая миокард. При депозиции фибрилл развивается амилоидная кардиомиопатия (АКМП).

# Патогенез (3)

- Механическая инфильтрация и нарушение «растяжимости»: прямое накопление амилоидных фибрилл в интерстициальном пространстве увеличивает толщину и жесткость стенок желудочков. Это является основной причиной прогрессирующей диастолической дисфункции по рестриктивному типу, при которой нарушается наполнение желудочков кровью при сохранной систолической функции на начальных этапах заболевания.
- Прямое кардиотоксическое действие: наиболее характерно для AL-амилоидоза. Циркулирующие легкие цепи иммуноглобулинов обладают прямым токсическим эффектом на кардиомиоциты, индуцируя окислительный стресс через активацию реактивных форм кислорода, что приводит к апоптозу и усугубляет повреждение миокарда.
- Микроваскулярное поражение: отложение амилоида в стенках мелких коронарных артериол вызывает ишемию миокарда, что может клинически проявляться стенокардией даже при отсутствии значимого поражения эпикардиальных коронарных артерий.
- Поражение проводящей системы: инфильтрация амилоида синоатриального и атриовентрикулярного узлов, а также системы Гиса-Пуркинье приводит к развитию различных нарушений проводимости, включая АВ-блокады, и аритмий. Наиболее часто фибрилляция предсердий встречается (до 73% случаев) при ATTR-амилоидозе.
- Поражение автономной нервной системы: инфильтрация амилоида, в особенности при ATTR-форме, может затрагивать автономные нервы, что клинически проявляется ортостатической гипотензией, гастропарезом и другими нарушениями.



# Обоснование важности своевременной диагностики КА (1) :

- Доступность патогенетической терапии

За последние годы разработаны и одобрены к применению эффективные препараты, направленные на разные звенья патогенеза. Для AL-амилоидоза это химиотерапия, направленная на уничтожение клона плазматических клеток. Для ATTR-амилоидоза – стабилизаторы транстиретина (дифлунизал, тафамидис, акорамидис) и «сайленсеры» (патисиран, инотерсен, вутрисиран), подавляющие продукцию транстиретина в печени. Раннее начало такого лечения позволяет замедлить или даже остановить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни и выживаемость пациентов.

- Стратификация риска и определение прогноз

При выполнении диагностики удаётся оценить тяжесть заболевания и прогноз с использованием специальных шкал и биомаркеров, что необходимо для определения оптимальной тактики ведения, включая обсуждение вопроса о трансплантации сердца в отдельных случаях.



# Обоснование важности своевременной диагностики КА (2) :

- Избежание нежелательных вмешательств и ятрогении:

Пациенты с КА имеют повышенную чувствительность к некоторым кардиологическим препаратам, таким как дигоксин, блокаторы кальциевых каналов и  $\beta$ -адреноблокаторы, что требует особой осторожности при их назначении. Своевременный диагноз позволяет избежать назначения терапии, ассоциирующейся с риском неблагоприятных эффектов.

- Профилактика и лечение осложнений

Ранняя диагностика позволяет своевременно выявлять и лечить характерные для КА осложнения: нарушения проводимости (часто требующие имплантации электрокардиостимулятора), фибрилляцию предсердий с повышенным тромботическим риском, требующую рассмотрения вопроса об антикоагулянтной терапии и другие.

- Семейный скрининг

Выявление наследственных форм ATTR-амилоидоза (ATTRv) позволяет провести генетическое консультирование и обследование родственников первой степени родства пациента для досимптомной диагностики и раннего начала терапии.

# Диагностика: общие подходы

- КА следует подозревать у пациентов с увеличенной толщиной стенки левого желудочка ( $\geq 12$  мм) при наличии одного или нескольких кардиальных или экстракардиальных «красных флагов» и/или в особых клинических ситуациях особенно у пациентов  $\geq 65$  лет:



и  $\geq 1$  из следующих признаков:

Сердечная недостаточность

Аортальный стеноз в возрасте  $\geq 65$  лет

Гипотензия или нормотензия у пациентов с АГ

Дисфункция автономной ВНС

Периферическая полинейропатия

Протеинурия

Геморрагические кожные проявления

Разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча

Двусторонний карпальный синдром

Соотношение вольтажные признаки/масса миокарда

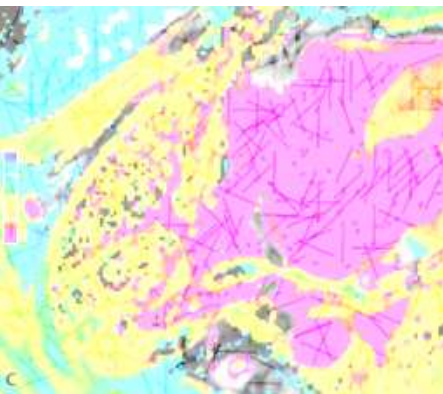
Псевдоинфарктные изменения

Нарушение АВ-проводимости

Семейная история ATTR

Хроническое повышение тропонина и NT-proBNP

Анамнез миеломной болезни или МГНЗ



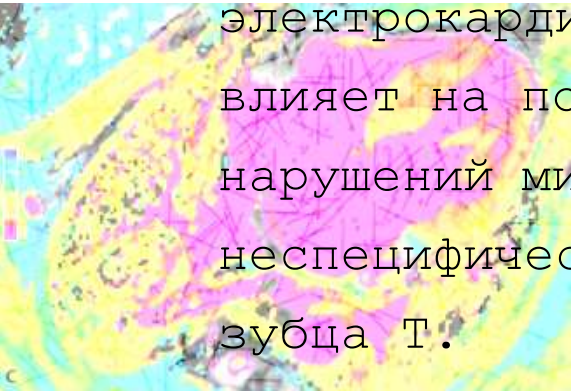
# КА: лабораторная диагностика

- Определение биомаркеров в крови является важным диагностическим этапом при КА, предоставляя возможность раннего определения поражения миокарда и в дифференциации субтипов амилоидоза.
- Натрийуретические пептиды – **BNP и NT-proBNP** – наиболее широко определяемые гормоны, выделяемые в кровоток в ответ на напряжение миокардиальной стенки и повышение внутрикардиального давления, что наиболее часто наблюдается при КА за счёт рестриктивных нарушений миокарда.
- Кардиальные тропонины – **тропонин T и I** – часто повышаются при КА вследствие прямого поражения миокарда при амилоидной инфильтрации. При AL-амилоидозе повышение тропонина ассоциируется с худшим прогнозом и учитывается при стадировании в соответствии с алгоритмом Mayo Clinic.
- При подозрении на AL-амилоидоз необходим анализ **свободных легких цепей** в сыворотке крови, что позволяет определить количество каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ) легких цепей, а соотношение  $\kappa/\lambda$  помогает выявить клональные заболевания плазматических клеток. В сочетании с методом иммунофиксации сыворотки и крови эти тесты позволяют идентифицировать моноклональные протеины, позволяя подтвердить диагноз и оценить ответ на лечение.

Manabe O, et al. Advances in imaging-based diagnosis, prognosis, and response assessment in cardiac amyloidosis: a comprehensive multimodality review. Ann Nucl Med. 2025;39(10):1037-1052.

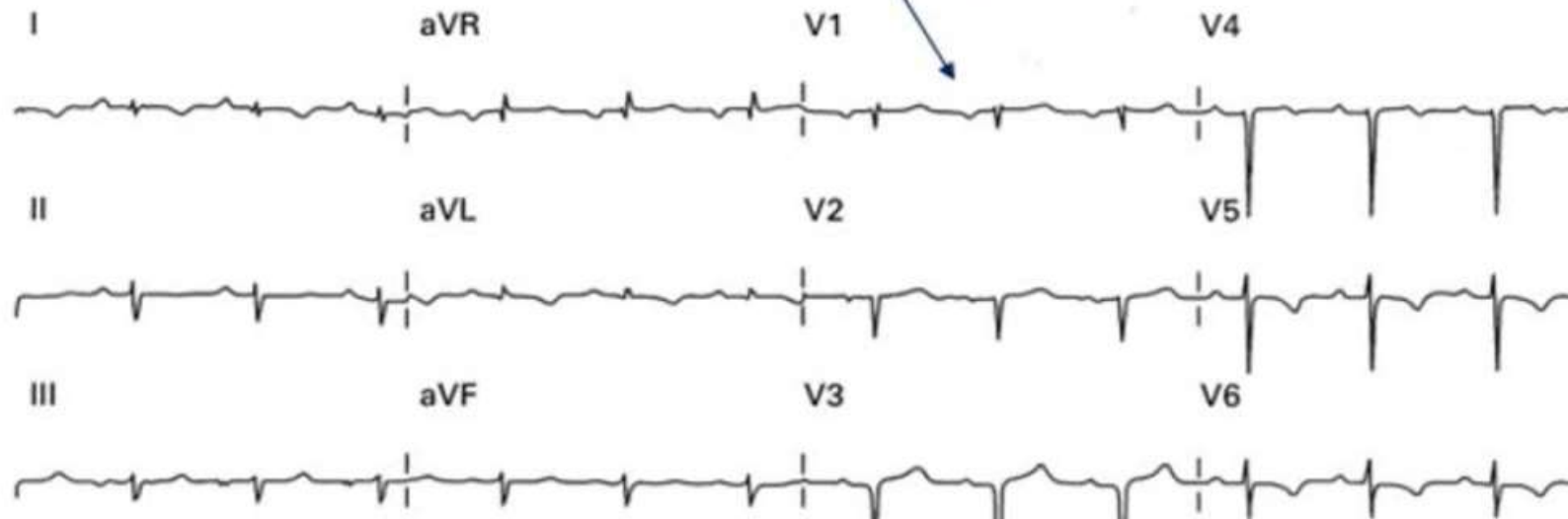
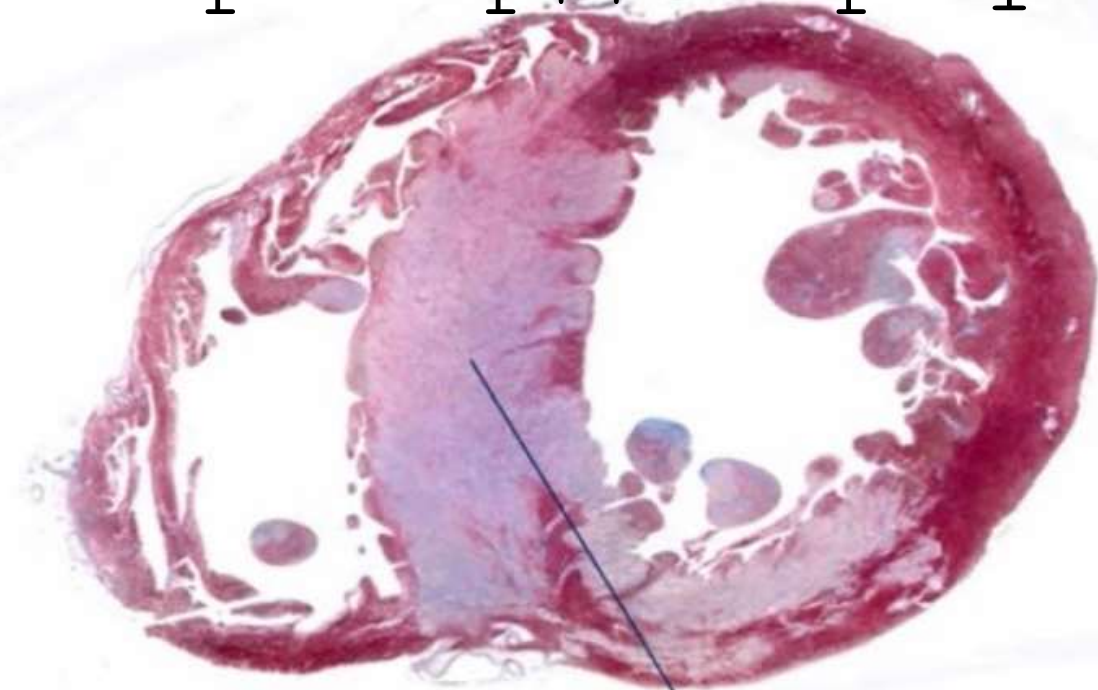
# Электрокардиография (1)

- ЭКГ – самый первый и информативный диагностический метод при оценке КА.
- Несмотря на увеличение толщины стенки ЛЖ, отмечается низковольтажные комплексы QRS стандартных отведениях, а также низкая прогрессия амплитуды зубца R в грудных, что считается характерным для КА и является результатом электрической «изоляции» клеток фибриллами амилоида.
- Кроме того, типичным для КА считается псевдоинфарктные зубцы Q вне ишемической болезни сердца и их обнаружение указывает на субэндокардиальную депозицию амилоида.
- Нарушения проводимости, включая AV и блокаду ножек пучка Гиса, наблюдаются довольно часто, что может потребовать имплантацию электрокардиостимулятора. Нередко развивается фибрилляция предсердий, что влияет на показатели сердечного выброса в контексте рестриктивных нарушений миокарда. О поражении миокарда свидетельствуют другие неспецифические признаки, такие как депрессия сегмента ST и инверсия зубца T.



Manabe O, et al. Advances in imaging-based diagnosis, prognosis, and response assessment in cardiac amyloidosis: a comprehensive multimodality review. Ann Nucl Med. 2025;39(10):1037-1052.

# Электрокардиография (2)



У 72-летнего мужчины с транстиретиновым амилоидозом произошла внезапная сердечная смерть.

На аутопсии - массивная гипертрофия МЖП, что являлась причиной низкой прогрессией зубца R и появления комплексов QS в  $V_2$ - $V_3$ . Кроме того, отмечаются отрицательные зубцы в переднебоковых отведениях ( $V_5$ - $V_6$ ).

# Эхокардиография (1)

- Трансторакальная ЭхоКГ является доступным и наиболее информативным методом неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. ЭхоКГ обладает особой ценностью в динамическом наблюдении, определении прогноза и оценке эффективности терапии у пациентов.
- Для КА характерно, в первую очередь, симметричное утолщение стенок ЛЖ и нередко оказывается вовлеченным миокард правого желудочка (ПЖ).
- По мере прогрессирования заболевания происходит формирование рестрикции желудочков, с прогрессирующей диастолической и систолической дисфункцией, в ряде случаев поражается и клапанный аппарат сердца.
- Амилоидная кардиомиопатия нередко протекает под масками различных фенотипов (рестриктивный, гипертрофический, в сочетании с аортальным стенозом, с минимальными структурными изменениями и т.д.).
- Особую сложность представляет диагностика заболевания при минимальных структурных изменениях сердца у пациентов с более выраженными экстракардиальными проявлениями, например, при ATTR-амилоидозе и начальной стадии заболевания при AL-амилоидозе.

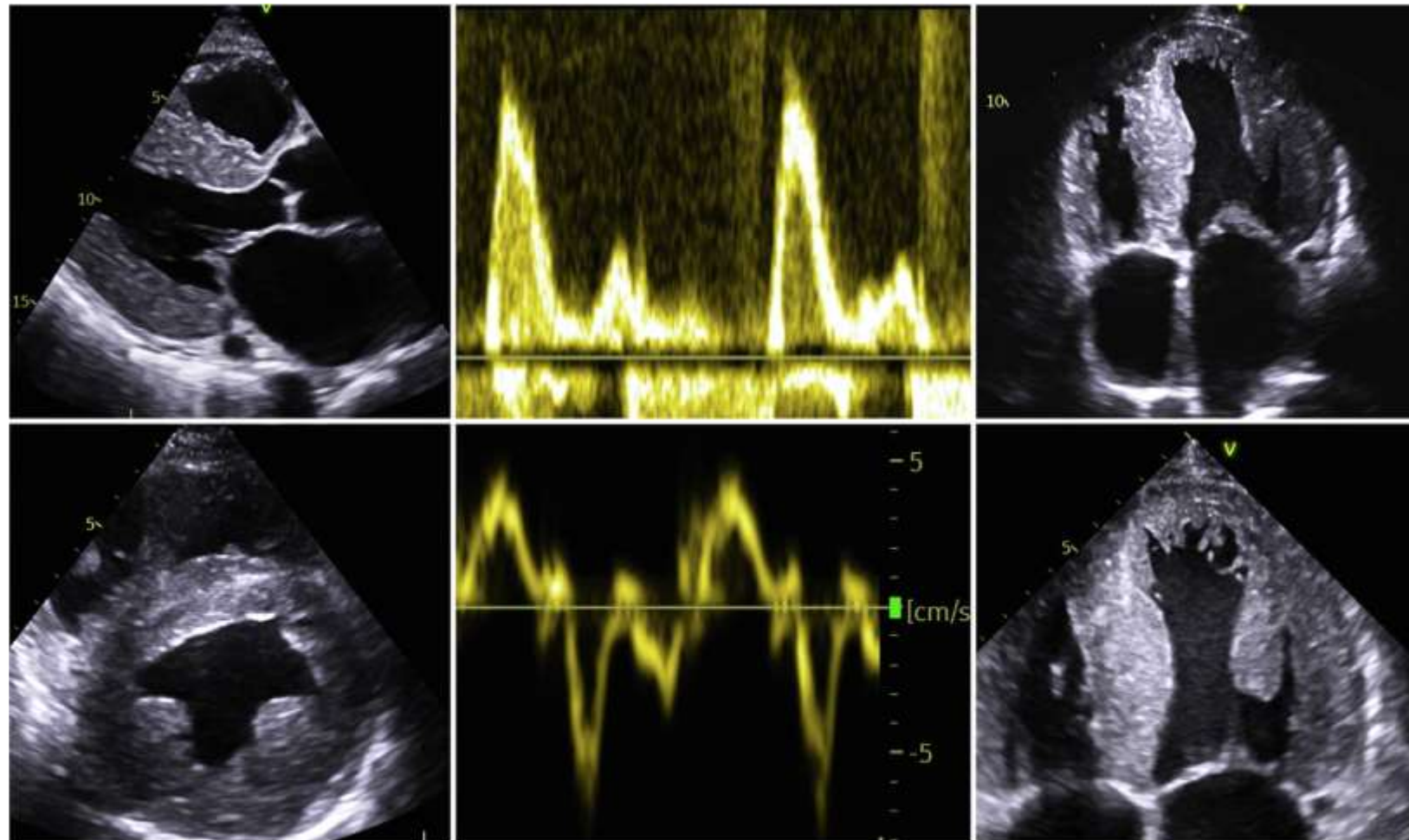


# Эхокардиография (2)

Обычно ЭхоКГ показывает концентрическое утолщение ЛЖ из-за экстрацеллюлярной депозиции амилоида, а не истинной гипертрофии. Миокард при двухмерной ЭхоКГ представляет зернистый или искристый вид. Допплеровское исследование демонстрирует паттерн рестриктивного наполнения с увеличением скорости раннего диастолического наполнения (Е-волна) и уменьшение скорости систолы предсердий (А-волна) с увеличением соотношения Е/А.

Тканевая доплерография выявляет значительное снижение скоростей кольца митрального клапана, особенно ранней диастолической скорости ( $e'$ ), отражающей ухудшение податливости (комплаенса).

Спекл-трекинг ЭхоКГ позволяет выявить субклиническую дисфункцию миокарда. Характерный вариант продольной деформации с сохраненной апикальной деформацией и сниженной базальной и на уровне середины желудочков – наиболее специфичен для транстиретиновой кардиомиопатии.



Fontana M, et al. The last decade in cardiac amyloidosis: advances in understanding pathophysiology, diagnosis and quantification, prognosis, treatment strategies, and monitoring response. JACC Cardiovasc Imaging.

# Магнитно-резонансная томография

(1)

МРТ обеспечивает информацией по структуре и функции сердца, сравнимой с данными ЭхоКГ, но кроме этого предоставляет ценные сведения в отношении особенностей ткани миокарда.

Структурная и функциональная оценка сердца возможна благодаря различным методикам МРТ, такими как кино-режим, отсроченное контрастирование, картирование миокарда, измерение внеклеточного объема, оценка деформации миокарда. Применение контрастных агентов на основе гадолиния позволяет обнаружить типичные образцы субэндокардиального или трансмурального усиления.

Гадолиний, накапливается во внеклеточном пространстве, которое значительно расширено при амилоидной инфильтрации миокарда. Типичные находки на постконтрастных изображениях: диффузное субэндокардиальное или

трансмуральное накопление контраста с циркулярным распределением, не

соответствующим зонам кровоснабжения коронарных артерий. По данным

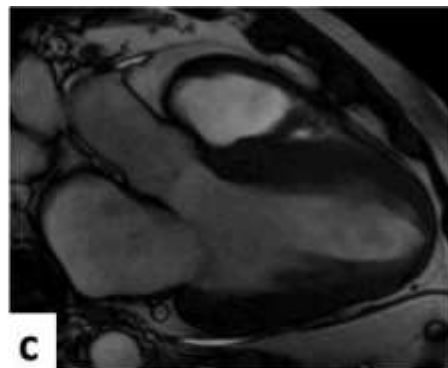
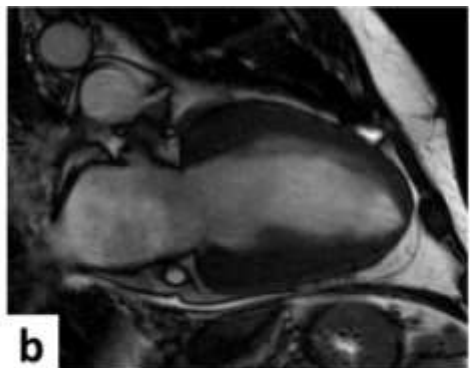
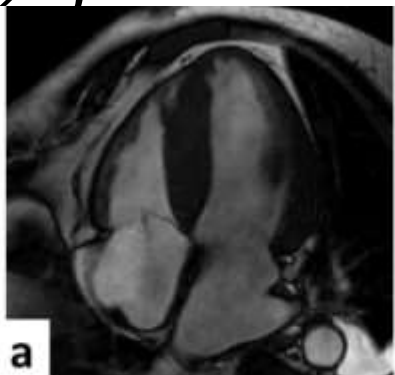
Жиров И.В., и др. Амилоидоз сердца: консенсус Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Евразийский кардиологический журнал. 2025; (4):6-39.

Fontana M, et al. The last decade in cardiac amyloidosis: advances in understanding pathophysiology, diagnosis and quantification, prognosis, treatment strategies, and

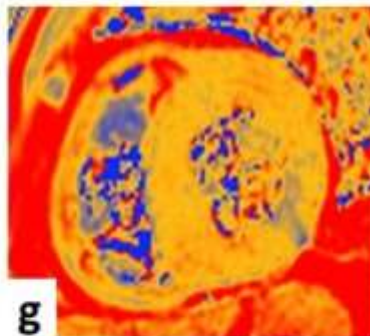
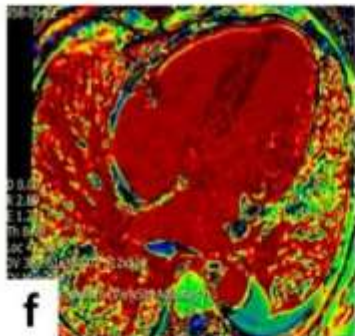
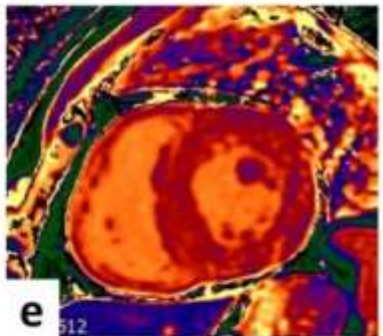
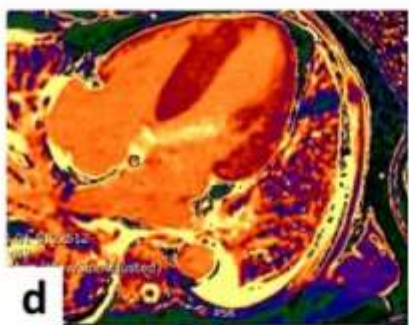
# Магнитно-резонансная томография

(2)

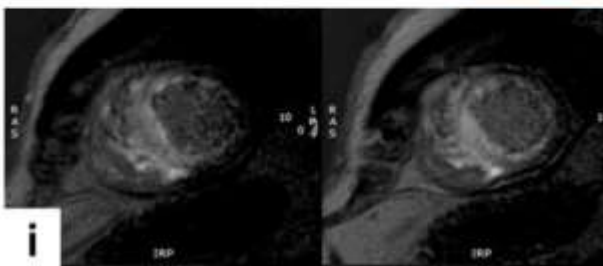
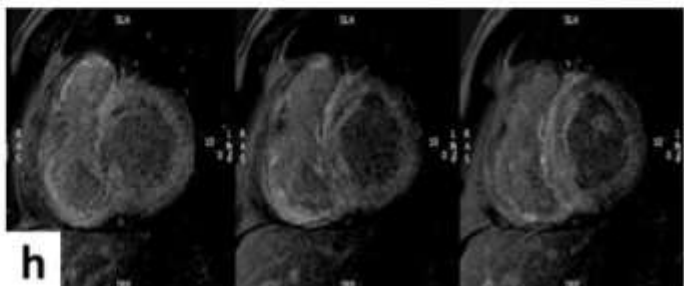
Кино-режим



Картирование



Позднее усиление гадолиния



Случай у 63-летнего мужчины с гипертрофией ЛЖ в устойчивом положении свободной прецессии (a-c). Последовательности картирования показывают высокие значения картирования T1 (d,e), очень высокий экстрацеллюлярный объем (f) и несколько повышенные значения T2-картирования (g).

Анализ последовательных изображений позднего усиления гадолиния (нижний ряд, h,i) показывает аномальное распределение гадолиния с быстрым его удалением из миокарда и кровотока наряду с трансмуральным паттерном в обоих желудочках. Все

Благодарю за  
внимание!

