



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-360-370

УДК: 616.132-002.77-07-085

EDN: IXZKDC



**М.С. Бычкова<sup>\*1,2</sup>, Е.В. Резник<sup>1,2</sup>, Д.В. Устюжанин<sup>3</sup>,  
Г.Н. Голухов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup> — ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**M.S. Bychkova<sup>\*1,2</sup>, E.V. Reznik<sup>1,2</sup>, D.V. Ustyuzhanin<sup>3</sup>,  
G.N. Golukhov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Academician G.M. Savel'eva of the Moscow City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Differential Diagnosis of Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy

### Резюме

Диагностика и дифференциальная диагностика амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии в ряде случаев затруднительна, что подтверждается представляемым клиническим наблюдением. Пациент А., 67 лет, с 59 лет в течение 7 лет страдал артериальной гипертонией с максимальными цифрами артериального давления 170/100 мм рт. ст., получал антигипертензивную терапию. С января 2018 г. (с 65 лет), на фоне самопроизвольной стабилизации цифр артериального давления стала беспокоить одышка при подъеме на второй этаж, подъеме тяжестей, удушье вочные часы, отеки голеней, стоп, в связи с которыми обратился к врачу. При обследовании на электрокардиограмме отмечен низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей, отсутствие нарастания амплитуды зубца г в V<sub>1-3</sub>. При эхокардиографии выявлено утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 1,9 см без обструкции выходного отдела левого желудочка, рестриктивным типом диастолической дисфункции, дилатация левого и правого предсердий, умеренная легочная гипертензия, умеренное количество жидкости в полости перикарда. При магнитно-резонансной томографии сердца выявлена картина, типичная для амилоидоза сердца: диффузное субэндокардальное контрастирование миокарда обоих желудочков при отсутствии нарушения локальной сократимости, увеличение толщины миокарда во всех сегментах, гидроперикард. При биопсии кожи и подкожно-жировой клетчатки с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией амилоидных отложений не выявлено. При генетическом исследовании мутаций в гене транстиретина, ответственных за транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз), не выявлено. При секвенировании 10 генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, в гене MYBPC3 выявлена мутация с.3197C>G (р.Pro1066Arg) в гетерозиготном состоянии, ранее описанная у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией славянского происхождения. Каскадный семейный скрининг на носительство мутации не проводился в связи с тем, что отца пациент не знал, мать умерла в возрасте 75 лет от сердечной недостаточности, единственный сын скончался от несчастного случая за полгода до обращения пациента за врачебной помощью. 15.02.2019 г. пациент перенес остановку кровообращения с успешными реанимационными мероприятиями. С целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти 22.02.2019 г. проведена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора. Несмотря на проводимую терапию, пациент скончался в марте 2019 г. от прогрессирующей сердечной недостаточности. В представленном клиническом случае описан диагностический поиск, в котором при магнитно-резонансной томографии заподозрена амилоидная кардиомиопатия, не получившая морфологического подтверждения в биоптатах внесердечной локализации, но на основании клинико-инструментальных и молекулярно-генетических методов была подтверждена гипертрофическая кардиомиопатия, обусловленная мутацией с.3197C>G (р.Pro1066Arg) в гене MYBPC3. Картина, харак-

\*Контакты: Мария Сергеевна Бычкова, e-mail: mashabichkova@gmail.com

\*Contacts: Maria S. Bychkova, e-mail: mashabichkova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>

терная для амилоидоза сердца, описанная у пациента при инструментальных методах обследования, может быть обусловлена нарушением процессов аутофагии, ранее описанных при ряде мутаций в гене *MYBPC3*, что может приводить к накоплению амилоидоподобных включений в кардиомиоцитах. Для дифференциальной диагностики кардиомиопатий в сложных случаях может требоваться эндомиокардиальная биопсия. Не исключена возможность существования генетически обусловленной гипертрофической кардиомиопатии и амилоидного поражения сердца.

**Ключевые слова:** амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, мутация *MYBPC3*, транстиреин, прогрессирующая сердечная недостаточность

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.07.2023 г.

Принята к публикации 17.10.2023 г.

**Для цитирования:** Бычкова М.С., Резник Е.В., Устюжанин Д.В. и др. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 360-370. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-360-370. EDN: IXZKDC

### Abstract

Diagnosis and differential diagnosis of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy is difficult in some cases, which is confirmed by the presented clinical observation. The patient A., 67 years old, from the age of 59 for 7 years suffered from arterial hypertension with a maximum blood pressure of 170/100 mmHg, received hypotensive therapy. Myocardial infarction, a history of stroke denies. Since January 2018, at the age of 65, against the background of spontaneous stabilization of blood pressure figures, shortness of breath when climbing to the 2nd floor, lifting weights, suffocation at night, swelling of the shins, feet, in connection with which I turned to a doctor. When examined on an electrocardiogram, a low voltage of QRS complexes in the leads from the extremities was noted, there was no increase in the amplitude of the r wave in V1-3. Echocardiography revealed a thickening of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle up to 1.9 cm without obstruction of the outlet of the left ventricle, restrictive type of diastolic dysfunction, dilation of the left and right atria, moderate pulmonary hypertension, moderate amount of fluid in the pericardial cavity. Magnetic resonance imaging of the heart revealed a pattern typical of cardiac amyloidosis: diffuse subendocardial contrast of the myocardium of both ventricles in the absence of local contractility disorders, increased myocardial thickness in all segments, hydropericardium. Biopsy of the skin and subcutaneous fat with Congo red staining and polarization microscopy revealed no amyloid deposits. No mutations in the transthyretin gene responsible for transthyretin amyloidosis (ATTR-amyloidosis) were detected during the genetic study. Sequencing of 10 genes encoding myocardial sarcomeric proteins in the *MYBPC3* gene revealed a mutation c.3197C >G (p.Pro1066Arg) in a heterozygous state, previously described in patients with hypertrophic cardiomyopathy of Slavic origin. Cascade family screening for the mutation was not carried out due to the fact that the patient did not know the father, the mother died at the age of 75 from heart failure, the only son died from an accident six months before the patient's treatment. On 15.02.2019, the patient suffered a circulatory arrest with successful resuscitation measures. For the purpose of secondary prevention of sudden cardiac death, a single-chamber cardioverter-defibrillator was implanted on 22.02.2019. Despite the ongoing therapy, the patient died in March 2019. from progressive heart failure. Thus, a clinical case is presented where magnetic resonance imaging suspected amyloid cardiomyopathy, which did not receive morphological confirmation in biopsies of extra-cardiac localization. Hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation c.3197C >G (p.Pro1066Arg) in the *MYBPC3* gene was confirmed on the basis of clinical and instrumental and molecular genetic methods. The pattern characteristic of cardiac amyloidosis described in this patient with instrumental examination methods may be due to a violation of autophagy processes previously described with a number of mutations in the *MYBPC3* gene, which may lead to the accumulation of amyloid-like inclusions in cardiomyocytes. For differential diagnosis of cardiomyopathies in complex cases, endomyocardial biopsy may be required. The possibility of coexistence of genetically determined hypertrophic cardiomyopathy and amyloid heart disease is not excluded.

**Key words:** amyloidosis of the heart, amyloid cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, *MYBPC3* mutation, transthyretin, progressive heart failure

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.07.2023

Accepted for publication on 17.10.2023

**For citation:** Bychkova M.S., Reznik E.V., Ustyuzhanin D.V. et al. Differential Diagnosis of Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 360-370. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-360-370. EDN: IXZKDC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МПП — межпредсердная перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГКМП — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — sistолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ВНР — мозговой натрийуретический пептид, *MYBPC3* — миозинсвязывающий белок С, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, АТТР — транстиреиновый амилоидоз, wtATTR-КМП — дикий тип транстиреиновой кардиомиопатии

## Введение

Дифференциальная диагностика первичной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и ее фенокопий, в том числе амилоидоза сердца, зачастую затруднена, так как оба заболевания сопровождаются сходной клинической симптоматикой и картиной при визуализирующих методах исследования. Оба заболевания могут протекать бессимптомно в течение длительного времени или проявляться неуклонным прогрессированием сердечной недостаточности, нарушениями ритма и/или проводимости, в ряде случаев приводят к внезапной сердечной смерти (ВСС) [1].

## Гипертрофическая кардиомиопатия

В основе развития ГКМП наиболее часто лежат патогенные варианты в генах, кодирующих сократительные белки саркомера — миозин (MYH7), миозин-связывающий белок С (MYBPC3), актин (ACTC), тропонин (TNNI3, TNNT2, TNNC). Установлено, что мутации в гене MYBPC3 являются наиболее частой причиной ГКМП, на их долю приходится около половины выявленных мутаций [2].

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность ГКМП составляет 1:500 в общей популяции, в разных возрастных когортах варьирует от 1:500 до 1:200 [1]. При применении более чувствительных методов визуализации (магнитно-резонансная (МРТ), компьютерная томография (КТ)) и более широком использовании генетического тестирования и каскадного скрининга для родственников первой линии родства распространенность ГКМП достигает 0,6% (1:167) [1, 2].

Критерием диагностики ГКМП у взрослых является утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) в одном или более сегментах  $\geq 15$  мм (определенное любым визуализирующим методом — эхокардиографией (ЭхоКГ), МРТ или КТ), которая не объясняется исключительно увеличением нагрузки давлением. У родственников пробанда критерием диагностики ГКМП является толщина стенки ЛЖ, равная 13 мм [3, 4]. Наличие длительного анамнеза артериальной гипертензии (АГ) требует проведения дифференциального диагноза ГКМП с гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ) на фоне повышения артериального давления (АД). ГКМП длительное время считалась диагнозом исключения, неприемлемым при АГ в анамнезе. При ГКМП утолщение стенки миокарда ЛЖ не обусловлена нагрузкой давлением. АГ сопровождается повышением постнагрузки. ГЛЖ имеет место у 68% пациентов АГ. Для гипертонической болезни на ранних этапах ремоделирования может быть характерна некоторая асимметрическая ГЛЖ, на более поздних стадиях — симметрическая ГЛЖ. Все основные типы ремоделирования ЛЖ могут иметь место при АГ. Наиболее неблагоприятными в плане сердечно-сосудистых осложнений являются концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ [5-7].

По современным представлениям, нужно учитывать вероятность наличия ГКМП у пациентов с АГ при наличии одного и более из следующих критериев:

1. указание на семейный анамнез ГКМП или ВСС в молодом возрасте у родственников первой линии родства, что требует проведения генетического анализа для установления этиологии ГЛЖ;
2. несоответствие между выраженностю ГЛЖ (максимальная толщина стенок  $\geq 15$  мм) и недавно возникшей легкой и умеренной АГ при адекватной приверженности пациента терапии, а также отсутствие других причин, способных вызвать подобную степень ГЛЖ. Возможным диагностическим критерием ГКМП при сопутствующей АГ является толщина миокарда ЛЖ  $\geq 20$  мм; толщина миокарда 15–20 мм представляет «серую зону» [3, 8, 9].

ГКМП может быть одним из проявлений некоторых метаболических и нейромышечных заболеваний, а также синдромов Нунан и LEOPARD [10].

Становится все более очевидным рутинное применение генетического тестирования у пациентов с ГКМП, рестриктивной кардиомиопатией (РКМП), выраженной ГЛЖ, так как раннее установление диагноза и своевременное начало специфической терапии являются решающими факторами, которые могут изменить течение ряда редко встречающихся заболеваний [11].

ГКМП характеризуется множеством вариантов клинических проявлений (табл. 1).

Лечение ГКМП включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции гипертрофированной межжелудочковой перегородки (МЖП), механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца.

Одной из фенокопий ГКМП может являться амилоидоз сердца или амилоидная кардиомиопатия.

## Амилоидная кардиомиопатия

Системные амилоидозы — это группа инфильтративных заболеваний, характеризующихся внеклеточным отложением в тканях белка амилоида. Отложение этих белков может происходить практически в любом органе и ткани, включая сердце, почки, печень, автономную нервную систему, нарушая нормальное функционирование. Поражение сердца характеризуется инфильтрацией миокарда амилоидом и является основным фактором, определяющим прогноз при системных амилоидозах. Отложение амилоида вокруг кардиомиоцитов приводит к увеличению толщины миокарда, систолической/диастолической дисфункции, аритмиям, нарушениям проводимости [1]. Наиболее специфична диффузная псевдогипертрофия с рестрикцией и снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но без дилатации ЛЖ. На сегодняшний день выявлено девять белков-предшественников, которые вызывают амилоидоз сердца: легкие цепи иммуноглобулинов (чаще всего лямбда ( $\lambda$ )-AL-амилоидоз), тяжелые цепи иммуноглобулинов (АН-амилоидоз), транстиретин (ATTR-амилоидоз), сывороточный

Таблица 1. Клинические варианты течения ГКМП [3]

Вариант	Описание
ВСС	Может отмечаться при любом варианте течения ГКМП, в том числе без предшествующей симптоматики (наиболее часто встречается у молодых пациентов < 35 лет, включая спортсменов).
Бессимптомное течение	Встречается у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП (небольшая степень гипертрофии миокарда, без сопутствующих аномалий МК). Продолжительность жизни у этих пациентов как в общей популяции — 75 лет и более.
Симптомное стабильное (на фоне медикаментозной терапии) доброкачественное течение	1. у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП; 2. при ОГКМП с небольшой степенью обструкции ВТЛЖ.
Симптомное осложненное течение ГКМП характеризуется	1. фибрилляцией предсердий — пароксизмальной, персистирующей или постоянной, ассоциированной с сердечной недостаточностью различной степени выраженности и повышенным риском тромбоэмбологических осложнений, включая инсульт; 2. ХСН (одышка, отеки, слабость, утомляемость, сердцебиение) с нарастанием до III-IV ФК (NYHA) при сохраненной систолической функции ЛЖ; 3. синдромом стенокардии, в том числе с атипичным болевым синдромом, или безболевой ишемией миокарда. Ишемия миокарда при ГКМП может приводить к развитию ИМ 2 типа.
Симптомное течение ГКМП с негативным ремоделированием	1. «Конечная стадия»: дальнейшее прогрессирование явлений ХСН, связанной с негативным ремоделированием и выраженной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. 2. Развитие верхушечной аневризмы ЛЖ — утолщенный миокард средней части ЛЖ приводит к облитерации полости (редкий вариант течения ГКМП), в результате камера оказывается разделенной на 2 части, что приводит к формированию рубца верхушки вследствие гидроудара.

**Примечание:** ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, МК — митральный клапан, ОГКМП — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Table 1. Clinical variants of the course of HCM [3]

Variant	Description
Sudden cardiac death	Can occur with any variant of the course of HCM, including without previous symptoms (most often occurs in young patients < 35 years old, including athletes).
Asymptomatic course	Occurs in patients with an initially non — obstructive form of HCM (a small degree of myocardial hypertrophy, without concomitant MV abnormalities). The life expectancy of these patients as in the general population is 75 years or more.
Symptomatic stable (against the background of drug therapy) benign course	1. in patients with an initially non-obstructive form of HCM 2. with HOCM with a small degree of obstruction of LVOT.
Symptomatic complicated course of HCM manifests itself	1. atrial fibrillation — paroxysmal, persistent or permanent (from 25 to 30 %), associated with heart failure of varying severity and an increased risk of thromboembolic complications, including stroke 2. CHF — the appearance of shortness of breath, weakness, fatigue, palpitations. An increase in the severity of CHF to c III-IV FC (NYHA with preserved LV systolic function 3. angina syndrome (including atypical pain syndrome) or pain-free ischemia. Myocardial ischemia in HCM can develop type 2 MI.
Symptomatic course with negative remodeling	1. “Final stage”: further progression of the phenomena of chronic heart failure associated with negative remodeling and pronounced systolic and/or diastolic LV dysfunction. 2. Development of apical LV aneurysm — LV cavity obliteration by thickened myocardium in the middle part divided the chamber into 2 compartments with apical LV scar formation due to hydrodynamic lesion (a rare variant of the course of HCM).

**Note:** CHF — chronic heart failure, FC — functional classes, HCM — hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM — hypertrophic obstructive cardiomyopathy, MV — mitral valve, LVOT — left ventricular outflow tract, MI — myocardial infarction, NYHA — New York Heart Association, SCD — sudden cardiac death

амилоид А (АА-амилоидоз), мутантный аполипопротеин А I (ААроА I-амилоидоз),  $\beta_2$ -микроглобулин А ( $\beta$ 2M-амилоидоз), «дикий» транстиретин (ATTRwt-амилоидоз), мутантный транстиретин (ATTRm-амилоидоз), предсердный натрийуретический пептид (AANF-амилоидоз) [6].

Сердце чаще всего поражается при AL-, ATTR-, AA-типах амилоидоза [4].

Клиническими масками амилоидоза сердца могут являться:

1. РКМП — считается классическим проявлением амилоидоза сердца, что связано с диффузной инфильтрацией миокарда амилоидными массами. Признаки РКМП: нарушение диастолы по рестриктивному

типу, дилатация предсердий. У пациентов со временем нарастает псевдогипертрофия ЛЖ, что отличает амилоидоз от идиопатической РКМП.

2. ГКМП — является не менее типичным проявлением амилоидоза сердца и может полностью имитировать картину ОГКМП (включая систолическое движение передней створки МК).
3. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — в отличие от предыдущих двух вариантов, совершенно не типична для амилоидоза сердца. Причиной формирования картины ДКМП может быть ишемия миокарда вследствие поражения мелких артерий. Предполагают также возможность сочетания идиопатической ДКМП и амилоидоза.

4. Сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции — типичный фенотип на поздних стадиях амилоидоза сердца.
5. Длительно сохраняющиеся минимальные структурно-функциональные изменения при ЭхоКГ — одна из возможных масок амилоидоза [5].

По данным Национального Центра Амилоидоза (National Amyloidosis Centre), распространенность амилоидоза в Великобритании составляет 0,8/100 000 населения [7]. Известно, что амилоидоз является причиной 9 % случаев диагностированной ГКМП, причем частота его увеличивалась с возрастом респондентов (от 1 % в возрасте 40 — 49 лет, до 26 % — в возрасте старше 80 лет). Генетические исследования (включая определение мутаций в гене транстиреина (TTR)) должны быть рассмотрены у всех пациентов с фенотипом ГКМП [6].

Диагностика амилоидоза сердца является колосальной проблемой. Несвоевременная диагностика часто обусловлена множеством неспецифических проявлений. Спектр клинических симптомов может варьировать от бессимптомного течения до терминальной сердечной недостаточности (СН). Чаще отмечаются усталость, одышка и отеки нижних конечностей. Нередко возникают головокружение, ангинозные боли за грудиной, асцит, боль в правом подреберье. Синкопальные эпизоды могут быть обусловлены вегетативными нарушениями, снижением сердечного выброса на фоне плохой способности сердечно-сосудистой системы увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сосудистый тонус и, реже, желудочковыми аритмиями или их комбинацией [8].

Амилоидная кардиомиопатия может быть диагностирована непосредственно с помощью биопсии миокарда или косвенно с помощью эхокардиографической или МРТ-картины поражения сердца при наличии гистологического подтверждения амилоидоза внесердечной локализации. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и сердечные биомаркеры могут подтверждать поражение сердца, но не являются специфичными. У 90 % пациентов с амилоидозом на ЭКГ выявляются отклонения. Нередко несмотря на утолщение стенки ЛЖ при визуализирующих методах исследования, снижается вольтаж зубцов ЭКГ из-за инфильтрации амилоидом (масс-вольтажная диссоциация), что позволяет заподозрить инфильтрацию, а не первичную ГКМП. Картина псевдоинфаркта нижней стенки ЛЖ или перегородочной области, характеризующаяся наличием Q-зубцов в двух смежных отведениях при отсутствии признаков субэпикардиальной ишемии также может наблюдаться при AL- и ATTR-амилоидозе. Заподозрить амилоидоз можно при ЭхоКГ. Амилоид откладывается в интерстиции миокарда в виде узелковых отложений и ветвящихся нитей, что приводит к пятнистому (зернистому) рисунку. Однако этот признак обладает очень низкой чувствительностью из-за вариабельности интерпретаций различными специалистами [1]. Помимо пятнистого рисунка, указывать на амилоидоз сердца при ЭхоКГ могут увеличение обоих предсердий, утолщение стенок (и ЛЖ, и правого желудочка (ПЖ),

и межпредсердной (МПП) перегородок), утолщение створок клапанов и перикардиальный выпот.

МРТ сердца имеет большое значение для диагностики инфильтративной патологии сердца. В отличие от ЭхоКГ, результаты МРТ не зависят от акустического окна [1]. Изображения с отсроченным контрастированием показывают характерное диффузное субэндокардиальное накопление гадолиниевого контрастного препарата, отличающее амилоидоз сердца от других кардиомиопатий. В совокупности общепринятые методы имеют точность 97 % для диагностики амилоидоза сердца [1, 3].

Для диагностики амилоидной кардиомиопатии рекомендовано проведение планарной ядерной сцинтиграфии совместно с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ). Данное исследование позволяет с высокой чувствительностью (99 %) отдифференцировать амилоидоз от патологии сердца другой этиологии [7, 9].

Скрининг на наличие амилоидной кардиомиопатии, в т.ч. транстиреиновой, должен проводится у всех пациентов с ГМКП после 50 лет. Это может повысить эффективность ранней диагностики, что имеет решающее значение для эффективного лечения заболевания, при котором задержка диагностики и установления правильного диагноза все еще измеряется десятилетиями [1, 6].

Для успешной дифференциальной диагностики генетически обусловленной ГКМП, сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) и амилоидоза разработан онлайн калькулятор EstimATTR для оценки вероятности наличия дикого типа транстиреиновой кардиомиопатии (wtATTR-КМП) [12]. В данный калькулятор вводятся данные пациента, в т.ч. наличие сердечной недостаточности, пол, возраст, кардиальные (СНсФВ; утолщение толщины стенки ЛЖ; повышение уровня кардиальных маркеров (тропонина T, I, мозговой натрийуретический пептид (BNP), предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-проБНР)); нарушение сердечной проводимости (в т.ч. блокады ножек пучка Гиса); предсердные аритмии (в т.ч. трепетание и фибрилляция предсердий); перикардиальный выпот) и внекардиальные проявления заболевания (карпальный туннельный синдром; стеноз поясничного отдела позвоночного канала; дегенеративное заболевание плечевого, коленного и/или тазобедренного сустава; нетравматический разрыв сухожилия бицепса/ахиллова сухожилия или хирургическая реконструкция в анамнезе; полинейропатия (недиабетическая). Значение индекса, полученного при расчете, более 1 означает, что вероятность wtATTR-КМП у пациента выше, чем СН, вызванная другими причинами. Индекс настороженности показывает, насколько вероятно у отдельного гипотетического пациента наличие СН обусловлено wtATTR-КМП по сравнению с пациентом с неамилоидной СН. Смоделированная вероятность отражает возможность наличия СН, обусловленной wtATTR-КМП среди общей популяции пациентов с СН. Также для выявления амилоидоза рекомендовано проведение исследования на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа [7].

Несмотря на все вышеперечисленные неинвазивные методы, золотым стандартом диагностики амилоидоза является гистологическое подтверждение отложения амилоида при окраске Конго красным и выявление характерного яблочно-зеленого двойного лучепреломления при поляризационной микроскопии. Чувствительность эндомиокардиальной биопсии достигает 100%, биопсии подкожной жировой клетчатки — лишь 45% и 15% для наследственного и дикого ATTR-амилоидоза соответственно. При подтверждении амилоида необходимо его типирование. Дифференциальную диагностику наследственного и дикого ATTR-амилоидоза проводят с помощью генетического тестирования [1, 9].

Терапия любого типа амилоидоза делится на патогенетическую (антиамилоидную, направленную на уменьшение продукции или выведение белков—предшественников) и синдромальную (симптоматическую) [7].

Представляем клинический случай ведения пациента с трудным дифференциальным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии и амилоидоза сердца.

## Клинический случай

Пациент А., 67 лет, с 59 лет страдал АГ с максимальными цифрами АД до 170/100 мм рт. ст., регулярно принимал антигипертензивные препараты. Наличие инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе отрицал. С 65 лет стала беспокоить одышка при физической нагрузке, не обследовался, не лечился. В возрасте 66 лет при ЭхоКГ выявлена выраженная симметричная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с толщиной стенки до 18 мм, гипертрофия папиллярных мышц без обструкции выходного тракта, диффузный гипокинез с ФВ ЛЖ 50%, дилатация левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ, митральная регургитация II степени, триkuspidальная регургитация II степени, умеренная легочная гипертензия. Принимал в течение 5 месяцев бисопролол 5 мг/сут, вероширон 25 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, периндоприл 2,5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут. На фоне лечения состояние было удовлетворительное, одышка уменьшилась. Однако пациент стал отмечать эпизоды снижения АД до 90/60 мм рт.ст., что сопровождалось плохим самочувствием. Самостоятельно отменил лекарственные препараты в возрасте 67 лет (через год после приема терапии), на фоне чего отмечалось ухудшение в виде нарастания одышки при минимальной физической нагрузке, отеков нижних конечностей. В связи с отрицательной динамикой госпитализирован 07.02.2019 в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Состояние пациента при поступлении в кардиологическое отделение средней тяжести. Температура 36,6°C. Рост 172 см. Вес 74,2 кг. Индекс массы тела 25 кг/м<sup>2</sup>.

При осмотре обращали внимание акроцианоз, положение ортопноэ, отеки нижних конечностей до средней

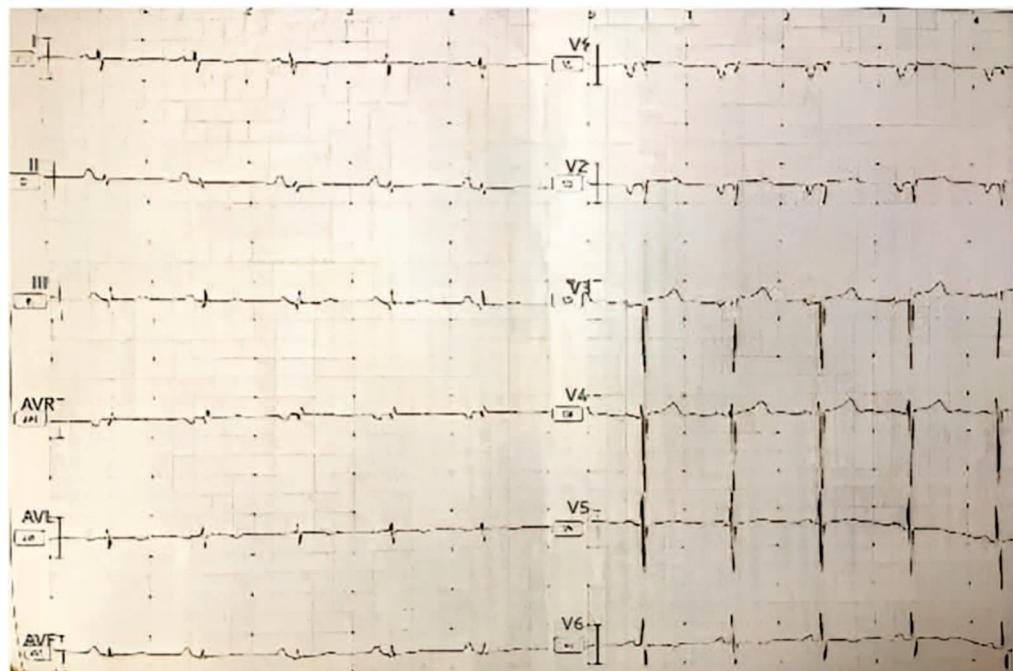
трети бедра. При аусcultации легких — везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон с влажными незвонкими мелкопузырчатыми хрипами. Тоны сердца приглушенны. Ритм сердца правильный с ЧСС 76 в минуту. АД на правой и левой руках 110/80 мм рт. ст. Печень выступала на 5 см из-под края реберной дуги, уплотнена, безболезненная. Физиологические отправления — без особенностей.

В общем анализе крови и в общем анализе мочи при поступлении показатели в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови — электролитные нарушения: гипохлоремия 95,0 ммоль/л (N: 98,0 — 108,0); гипонатриемия — 136,0 ммоль/л (N:138,0 — 153,0); нарастание креатинина со 112 мкмоль/л до 125 мкмоль/л за время госпитализации (в течение 6 дней), гипопротеинемия — 62,0 г/л (N:64,0 — 83,0), повышение D — димера — 3,63 мкг/мл (N:0,00 — 0,50), альбумин — 57,7% (N:55,8 — 66,1), АЛТ (аланинаминотрансфераза) — 37,0 Ед/л (N:3,0 — 40,0); АСТ (аспартатаминотрансфераза) — 45,0 Ед/л (N:3,0 — 34,0); ВНР — 2 400,6 пг/мл (N:0,0 — 100,0), холестерин — 3,82 ммоль/л (N:3,50 — 5,20), триглицериды — 0,81 ммоль/л (N:0,50 — 2,30), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) — 2,8 ммоль/л (0,0 — 3,30). В коагулограмме без особенностей.

По данным ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, ЧСС 84 уд. в минуту. Изменение предсердного компонента с признаками P mitrale. Отклонение электрической оси сердца вправо, угол альфа +120 градусов. Очагово-рубцовое (аневризма?) поражение передней стенки ЛЖ, гипертрофия миокарда ЛЖ (рис. 1).

При рентгенографии органов грудной клетки выявлены двухсторонний гидроторакс, кардиомегалия, уплотнение аорты, диффузный пневмосклероз. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) отмечались диффузные изменения паренхимы, увеличение размеров печени, признаки свободной жидкости в брюшной полости. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ значимых отклонений не выявлено.

При ЭхоКГ (рис. 2) наблюдалось наличие жидкости в полости перикарда: следовое количество по задней стенке до 0,6 см в диастолу; утолщение первичной части МПП до 0,6 — 0,7 см. Значительно выраженное симметричное утолщение стенок ЛЖ: МЖП до 18 мм, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) до 20,6 мм). Полость ЛЖ уменьшена в размерах и объемах, глобальная сократимость его снижена. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Рестриктивный тип нарушения диастолической функции ЛЖ с повышением давления наполнения (E/E<sub>m</sub>=16). Дилатация полостей обоих предсердий. Митральная регургитация II степени. Легочная гипертензия I-II степени, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 50 мм рт.ст. Триkuspidальная регургитация II степени. Сократительная функция миокарда левого желудочка: умеренно снижена ФВ — 38% (по Симпсону) (N: 54 — 74% — женщины, 52 — 72% — мужчины). ЭхоКГ картина соответствует болезни накопления — амилоидозу сердца.



**Рисунок 1.** Электрокардиограмма пациента А., 67 лет. На ЭКГ отмечен низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей, отсутствие адекватного нарастания амплитуды зубца *r* в *V1* — *V3*

**Picture 1.** Electrocardiogram. The ECG showed a low voltage of QRS complexes in extremities leads, and the absence of an adequate increase in the amplitude of the *r* wave in *V1* — *V3*

По данным МРТ сердца (рис. 3) картина наиболее типична для амилоидоза сердца: диффузное субэндокардиальное контрастирование миокарда обоих желудочков при отсутствии нарушений локальной сократимости, увеличение толщины миокарда во всех сегментах, гидроперикард.

Пациенту проводилась биопсия подкожной жировой клетчатки, подслизистого слоя 12-перстной кишки с окраской Конго красным — отложения амилоида не выявлены. Планарная ядерная сцинтиграфия совместно с ОФЭКТ не проводилась по техническим причинам. При генетическом исследовании мутаций в гене транстирецина, ответственных за ATTR-амилоидоз, не выявлено. При секвенировании 10 генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, в гене *MYBPC3* выявлена мутация *c.3197C>G* (*p.Pro1066Arg*) в гетерозиготном состоянии, ранее описанная у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией славянского происхождения. Исследование на свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа не проводилось по техническим причинам. Каскадный семейный скрининг на носительство мутации не проводился в связи с тем, что отца пациента не знал, мать умерла в возрасте 75 лет от сердечной недостаточности, единственный сын скончался от несчастного случая за полгода до обращения пациента за медицинской помощью.

Во время текущей госпитализации в кардиологическом отделении пациент перенес клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями. На ЭКГ (после перенесенной клинической смерти) без острой коронарной патологии, без динамики по сравнению с архивными данными, тропонин отрицательный. По данным двукратного суточного мониторирования ЭКГ до и после реанимационных мероприятий клинически значимых нарушений ритма не выявлено. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ангиопульмографии данных за тромбоэмболию

легочной артерии не выявлено. При МСКТ головного мозга убедительных данных за ишемические изменения, переломы костей черепа не выявлено. Мультидисциплинарной командой решено с целью вторичной профилактики ВСС провести установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Для исключения диагноза амилоидоза и других болезней накопления с изолированным поражением сердца обсуждалось проведение биопсии миокарда.

Во время госпитализации пациенту проводилась активная диуретическая терапия, на фоне чего была достигнута субкомпенсация явлений ХСН, АД стабилизировано на уровне 100/70 мм рт. ст., ЧСС — 72 уд/мин. С учетом низкого уровня белка крови, неоднократно проводилась инфузия альбумина внутривенно. По данным ЭхоКГ, отмечалось нарастание индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (табл. 2), снижение глобальной сократимости ЛЖ, дилатация полостей обоих предсердий, легочная гипертензия. Заключительный диагноз при выписке был сформулирован следующим образом:

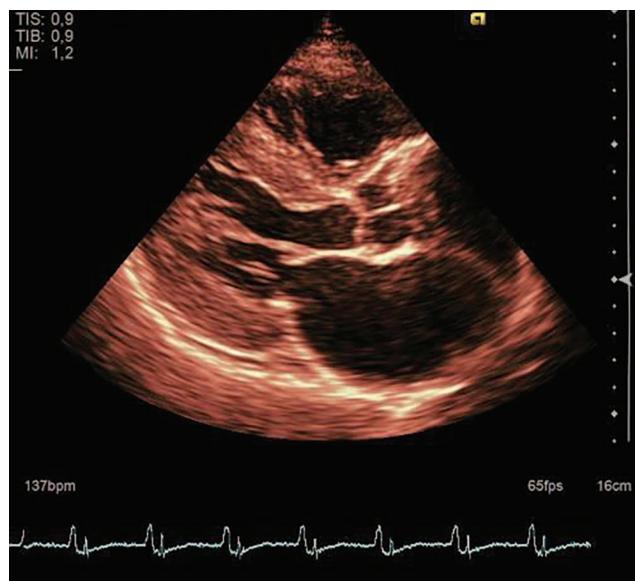
Основное заболевание: Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия. Мутация *p.Pro1066Arg* в гене *MYBPC3*.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, III функциональный класс по NYHA. Реанимационные мероприятия по поводу остановки кровообращения от 15.02.2019 г. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора от 22.02.2019 года.

Сопутствующие заболевания: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

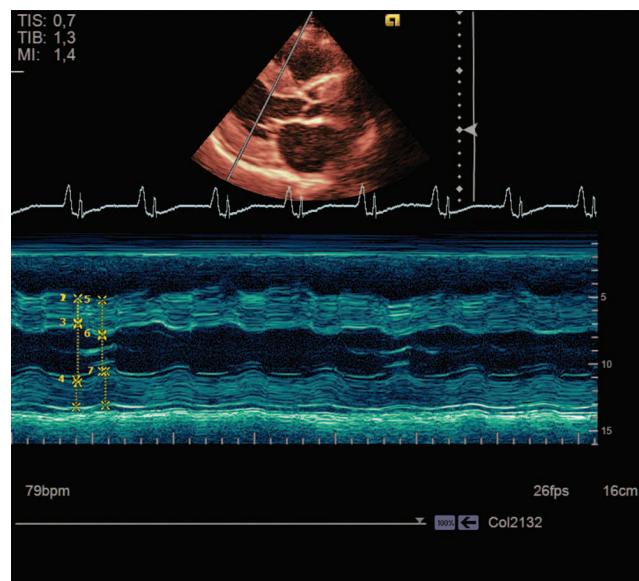
После выписки пациент продолжал прием препаратов: спиронолактон 50 мг утром, торасемид 10 мг в 8:00 и 10 мг в 14:00, бисопролол 2,5 мг, периндоприл 2 мг вечером (при склонности к гипотонии рекомендовалось пропустить прием препарата), аторвастатин 10 мг в сутки.

Несмотря на проводимую терапию, отмечалось быстрое нарастание явлений сердечной недостаточности.



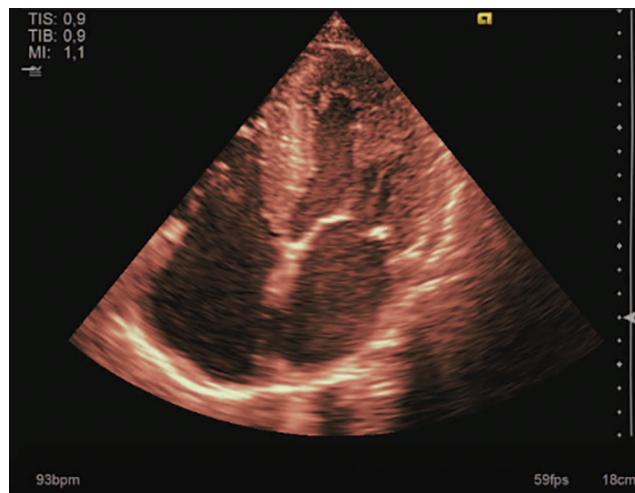
**А.** Парастернальная позиция по длинной оси, В-режим. Визуализируется выраженное увеличение толщины миокарда, дилатация ЛП. Незначительное количество жидкости в полости перикарда/

*The parasternal position along the long axis, B-mode. A pronounced increase in the thickness of the myocardium, dilation of the LA is visualized. A small amount of fluid in the pericardial cavity*



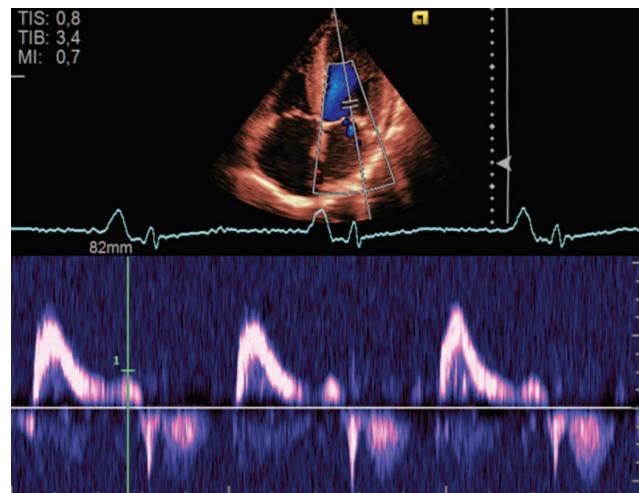
**Б.** утолщение МЖП и ЗСЛЖ в М-режиме, парастернальная позиция по длинной оси/

*The thickening of the IVS and LVPWT in the M-mode, parasternal position along the long axis*



**В.** Апикальная четырехкамерная позиция, В-режим. Визуализируется выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Передне-систолическое движение передней створки МК, дилатация предсердий/

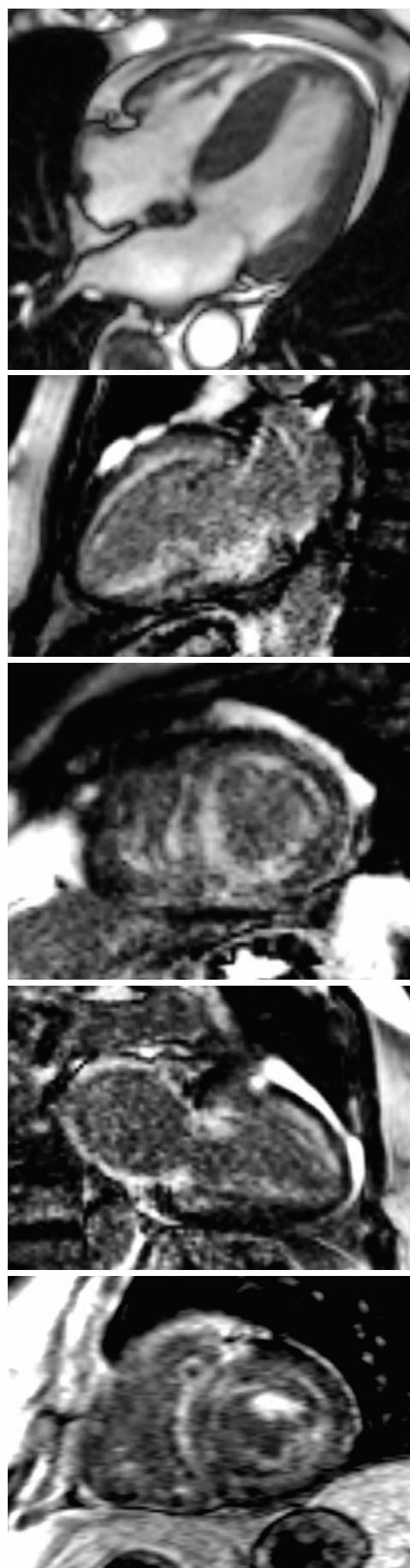
*Apical four-chamber position, In B-mode. Pronounced LV myocardial hypertrophy is visualized. Anterosystolic movement of the anterior flap of the mitral valve, atrial dilation*



**Г.** Рестриктивный тип диастолической дисфункции в трансмитральном потоке/

*Restrictive type of DD in the transmural flow*

**Рисунок 2. Эхокардиограмма**  
**Picture 2. Echocardiogram**



**А. Гипертрофия миокарда ЛЖ, не связанная с другой патологией сердца. Методика кино-МРТ, диастола, без введения контрастного препарата/**  
*LV myocardial hypertrophy without other heart pathology. Cine-MRI, diastole, precontrast images.*

**Б. Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ. МРТ с контрастированием в отсроченную фазу, двухкамерное сечение по длинной оси ЛЖ/**  
*Diffuse subendocardial enhancement in all segments of the LV myocardium. Late gadolinium enhancement, two chamber view in the LV long axis*

**С. Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ, МРТ с контрастированием в отсроченную фазу, сечение по короткой оси ЛЖ/**  
*Diffuse subendocardial enhancement in all segments of LV myocardium. Late gadolinium enhancement, LV short axis view*

**Г. Гипертрофия миокарда ЛЖ, не связанная с другой патологией сердца. Гипертрофия передней папиллярной мышцы. Методика кино-МРТ, диастола, без введения контрастного препарата/**  
*LV myocardial hypertrophy, unrelated to other heart pathology. Hypertrophy of the anterior papillary muscle. The technique of cinema – MRI, diastole, without the introduction of a contrast agent*

**Д. Методика МРТ с контрастированием в отсроченную фазу (LGE). Диффузное субэндокардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ. Накопление контрастного препарата в передней папиллярной мышце/**  
*MRI technique with delayed phase contrast (LGE). Diffuse subendocardial contrast in all segments of the LV myocardium. Accumulation of contrast agent in the anterior papillary muscle*

**Рисунок 3.**  
**Picture 3.**

**Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей**  
**Table 2. Dynamics echocardiography parameters**

Показатель/ Index	25.05.2018 (при первичной ЭхоКГ)/ at primary EchoCG	04.09.2018	08.02.2019
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup> / Left ventricular mass index, g/m <sup>2</sup>	189	258,4	333,8
Фракция выброса левого желудочка/ Ejection fraction left ventricular, %	50	50,89	38
Толщина задней стенки левого желудочка, см/ Thickness of left ventricular posterior wall, cm	1,9	1,9	2,6
Толщина межжелудочковой перегородки, см/ Thickness of the interventricular septum, cm	1,9	1,9	1,82
Левое предсердие, см/ Left atrium, cm	4,9×6,4	4,42×6,94	4,9
Правое предсердие, см/ Right atrium, cm	5,0×6,4	4,93×7,19	5,0
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст./ Systolic pressure in the pulmonary artery, mmHg	50	45,71	50

25.03.2019 г. (через 1 месяц после выписки) жена обнаружила пациента дома в горизонтальном положении, без признаков сознания и дыхания. 25.03.2019 г. в 14:08, по данным медицинской документации, зарегистрирован вызов бригады скорой медицинской помощи. Проведены реанимационные мероприятия, в 15:27 констатирована биологическая смерть. Со слов жены, патологоанатомическое исследование не проводилось в связи с ее отказом. В поликлинику по месту жительства был сделан официальный запрос с целью получения информации об аутопсии и её результатах. Согласно Федеральному закону Российской Федерации № 152-ФЗ «О персональных данных», поликлиникой было отказано в предоставлении информации.

## Обсуждение

Дифференциальная диагностика между генетически обусловленной ГКМП и амилоидной кардиомиопатией сложна в связи со схожестью клинической картины и данных визуализирующих методов исследования.

У представленного пациента из кардиальных проявлений имелось увеличение толщины стенки ЛЖ, перикардиальный выпот, наличие СНсФВ в течение длительного времени, а также отсутствие ответа на стандартную терапию ХСН (ингибиторы анготензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы), низкий вольтаж комплексов QRS, псевдоинфарктные изменения, масс-вольтажная диссоциация. Внекардиальных проявлений не было. Индекс настороженности в отношении wtATTR-КМП составил 2, смоделированная вероятность — 3% согласно онлайн калькулятору EstimATTR. Кроме того, у пациента толщина миокарда достигала 26 мм, что заставило искать дополнительные причины ГЛЖ, несмотря на АГ в анамнезе. В приведенном клиническом случае у пациента с выраженной гипертрофией миокарда МРТ-картина была расценена как амилоидная кардиомиопатия. Однако, при экстракардиальной биопсии диагноз амилоидоза подтвержден не был, при генетическом исследовании мутаций в гене транстиреина,

ответственных за ATTR-амилоидоз, не выявлено. Однозначно исключить изолированное амилоидное поражение миокарда возможно было бы при проведении эндомиокардиальной биопсии, что не было выполнено из-за тяжести состояния пациента. Аутопсия, к сожалению, не была проведена и окончательно не исключила амилоидный генез кардиомиопатии. Накопление контрастного препарата при МРТ у данного пациента с учетом выявленных генетических мутаций следует трактовать как фиброз на фоне ГКМП. По-видимому, у данного пациента до 59 лет наблюдалось бессимптомное течение ГКМП, затем прослеживалось течение ГКМП с выраженным клиническими проявлениями ХСН.

Остановка сердца в описанном случае, вероятно, вызвана асистолией на фоне прогрессирования СН, в случае развития фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии у данного пациента должен был сработать ИКД и предотвратить развитие летального исхода.

В литературе также описаны случаи трудной дифференциальной диагностики ГКМП и амилоидной кардиомиопатии. Женщина 64 лет обратилась с жалобами на боль в грудной клетке и прогрессирующую одышку. Результаты ЭхоКГ и МРТ позволили предположить ГКМП. У пациентки не было семейного анамнеза данного заболевания, но ее отец скоропостижно скончался в возрасте 48 лет. Дед и два дяди по отцовской линии скончались до 40 лет по неустановленной причине.

Генетическое тестирование не выявило значимых мутаций, в отличие от нашего случая. Через год пациентка прошла повторное обследование, в ходе которого на ЭКГ обнаружен низкий вольтаж, а по результатам ЭхоКГ тяжелая диастолическая дисфункция. При повторном МРТ описана картина аномального субэндокардиального позднего усиления гадолиния, аналогично представленному нами случаю. На основании результатов проведена биопсия жировой ткани, но она была отрицательной. Последующая эндомиокардиальная биопсия дала положительный результат на амилоидоз. Тип амилоидоза в публикации не уточняется [13].

## Заключение

Трудности дифференциальной диагностики ГКМП и амилоидной кардиомиопатии обусловлены схожими клиническими проявлениями, данными инструментальных методов обследования, использованием недостаточно чувствительных тестов для диагностики. Амилоидоз сердца относится к довольно редким нозологиям, что также влияет на эффективность выявления данного заболевания. Несмотря на то, что оба заболевания, в большинстве случаев, проявляют себя как ХСН, проведение своевременной дифференциальной диагностики необходимо для грамотного лечения, адекватной оценки прогноза пациента.

Не исключена возможность сосуществования генетически обусловленной гипертрофической кардиомиопатии и амилоидного поражения сердца.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>):** ведение пациента, идея представления клинического случая, предоставление материалов для написания, редактирование, утверждение текста рукописи

**Устюжанин Д.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>):** проведение МРТ сердца, научная консультация

**Бычкова М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>):** обзор литературы по теме, анализ данных истории болезни пациента, написание рукописи текста, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

**Голухов Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>):** научная консультация

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**E.V. Reznik (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>):** patient management, the idea of presenting a clinical case, providing materials for writing, editing, approving the text of the manuscript

**D.V. Ustyuzhanin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0402-3977>):** MRI of the heart, scientific consultation

**M.S. Bychkova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3453-5914>):** review of the literature on the topic, analysis of the patient's medical history data, writing a manuscript of the text, interaction with the editorial board in the process of preparing the publication for publication

**G.N. Golukhov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>):** scientific consultation

### Список литературы / References:

- James C.A., Bhonsale A., Tichnell C. et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(14): 1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.
- Semsarian C., Ingles J., Maron M.S. et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(12): 1249-1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
- Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(5): 4541. doi:10.15829/1560 — 4071 — 2021 — 4541
- Gabrusenko S.A., Gudkova A.Ya., Koziolova N.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(5): 4541. doi:10.15829/1560 — 4071 — 2021 — 4541. [In Russian].
- Falk R.H., Alexander K.M., Liao R. et al. AL (Light — Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(12): 1323-1341. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
- Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе. *Российский кардиологический журнал.* 2017; (2): 68-79. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-68-79. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P. Clinical masks of amyloidosis with the heart involvement: modern diagnostic issues. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (2): 68-79. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-68-79. [In Russian].
- Maurizi N., Rella V., Fumagalli C. et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020; 300: 191-195. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.051.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(6):430–457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457. Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(6): 430–457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457. [In Russian].
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер.* 2020; 29(1): 13 — 24. doi: 10.32756/ 0869 — 5490 — 2020 — 1 — 13 — 24. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clin Pharmacol Therapy.* 2020; 29(1): 13 — 24. doi: 10.32756/ 0869 — 5490 — 2020 — 1 — 13 — 24. [In Russian].
- Kapoor P, Thenappan T, Singh E et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med.* 2011;124(11):1006-1015. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.013.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Борисовская С.В. и др. Клинический случай наследственного транстиреинового амилоидоза. *Архивъ внутренней медицины.* 2021; 11(3): 229—240. doi: 10.20514/2226 — 6704 — 2021 — 11 — 3 — 229 — 240. Reznik E.V., Nguyen T.L., Borisovskaya S.V. A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11(3): 229 — 240. doi: 10.20514/2226 — 6704 — 2021 — 11 — 3 — 229 — 240. [In Russian].
- Дементьева Е.В., Вяткин Ю.В., Кретов Е.И. и др. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ. Гены и Клетки. 2020; 15 (3), 68–73. doi: 10.23868/202011011 doi: 10.23868/202011011. Dementyeva E.V., Vyatkin Yu.V., Kretov E.I. GENETIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY. *Genes and Cells.* 2020; 15 (3), 68–73. doi: 10.23868/202011011. [In Russian].
- AN EDUCATIONAL TOOL TO ESTIMATE THE PROBABILITY OF WILD-TYPE TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY (wtATTR-CM). [Electronic resource]. URL: <https://estimatatr.com.hk/>. (date of application: 01.08.2023).
- Wang J, Marzolf A, Zhang J.C. et al. Cardiac Amyloidosis Masked as Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Report. *Cardiol Res.* 2016; 7(5): 178-180. doi: 10.14740/cr496w.