

"Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца

Резник Е. В.^{1,2}, Нгуен Т. Л.¹, Устюжанин Д. В.³, Семьякина А. Н.¹, Школьников М. А.¹

Инфильтративные заболевания сердца — группа заболеваний, характеризующаяся отложением аномальных веществ в ткани сердца, что приводит к утолщению стенок или расширению камер сердца с вторичным уменьшением толщины стенки и развитию диастолической, реже — систолической, дисфункции желудочка(ов). Чаще всего это прогрессирующие заболевания, которые при отсутствии адекватной терапии имеют неблагоприятный прогноз. Клинические проявления инфильтративных заболеваний сердца вариabельны, что часто приводит к диагностическим затруднениям и ошибкам. Для подтверждения или уточнения диагноза в большинстве случаев необходимы специфические лабораторные и морфологические исследования. Своевременная диагностика имеет решающее значение для начала терапии и улучшения прогноза пациентов. В данной статье предоставлены характерные признаки и симптомы, так называемые "красные флаги" или "ключи диагностики", позволяющие заподозрить инфильтративные заболевания сердца, диагностировать их на ранних этапах и начать жизнеспасующую терапию.

Ключевые слова: инфильтративные заболевания сердца, инфильтративные кардиомиопатии, красные флаги, ключи диагностики, амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, болезнь Фабри, мукополисахаридоз, болезнь Данона, болезнь Помпе, сердечная недостаточность, аритмия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва; ³ФГАОУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Резник Е. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Нгуен Т. Л. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ORCID:

0000-0002-8856-4542, Устюжанин Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии, ORCID: 0000-0002-0402-3977, Семьякина А. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, научный руководитель, зав. детским научно-практическим центром нарушений сердечного ритма, врач-детский кардиолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
elenaresnik@gmail.com

БФ — болезнь Фабри, вч-ТнТ — высокочувствительный тропонин Т, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, АТТР — транстиретиновый амилоидоз, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 16.10.2022

Рецензия получена 09.11.2022

Принята к публикации 29.01.2023



Для цитирования: Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Устюжанин Д. В., Семьякина А. Н., Школьников М. А. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259. EDN ZGFWNJ

Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies

Reznik E. V.^{1,2}, Nguyen T. L.¹, Ustyuzhanin D. V.³, Semyachkina A. N.¹, Shkolnikova M. A.¹

Infiltrative cardiomyopathies are a group of diseases characterized by the deposition of abnormal substances in heart tissues, which leads to thickening of the walls or dilation of chambers with a secondary decrease in wall thickness and the development of diastolic, less often systolic, ventricular dysfunction. Most often, these are progressive diseases that, in the absence of adequate therapy, have an unfavorable prognosis. Clinical manifestations of infiltrative cardiac diseases are variable, which often leads to diagnostic difficulties and errors. In most cases, specific laboratory and morphological tests are required to confirm or clarify the diagnosis. Early diagnosis is critical to initiating therapy and improving patient prognosis. This article provides characteristic signs and symptoms, the so-called "red flags", making it possible to suspect infiltrative cardiomyopathies, diagnose them at an early stage and start life-saving therapy.

Keywords: infiltrative heart diseases, infiltrative cardiomyopathies, red flags, diagnostic keys, amyloidosis, sarcoidosis, hemochromatosis, Fabry disease, mucopolysaccharidosis, Danon disease, Pompe disease, heart failure, arrhythmia.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 31, Moscow; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Reznik E. V.* ORCID: 0000-0001-7479-418X, Nguyen T. L. ORCID: 0000-0002-8856-4542, Ustyuzhanin D. V. ORCID: 0000-0002-0402-3977, Semyachkina A. N. ORCID: 0000-0002-4026-3791, Shkolnikova M. A. ORCID: 0000-0001-7115-0186.

*Corresponding author:
elenaresnik@gmail.com

Received: 16.10.2022 **Revision Received:** 09.11.2022 **Accepted:** 29.01.2023

For citation: Reznik E. V., Nguyen T. L., Ustyuzhanin D. V., Semyachkina A. N., Shkolnikova M. A. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259. EDN ZGFWNJ

Инфильтративные заболевания сердца (ИЗС) представляют собой группу заболеваний, характеризующуюся отложением аномальных веществ в ткани сердца, вызывающих диастолическую, реже — систолическую, дисфункцию желудочка(ов). Физиологические и морфологические характеристики ИЗС варьиabelны, что довольно часто приводит к диагностическим и лечебным ошибкам.

Целью настоящего обзора является анализ современных исследований, касающихся клинического течения ИЗС, выявление характерных для ИЗС симптомов и признаков для своевременной диагностики заболевания — их "красных флагов" и "ключей диагностики".

Материал и методы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: "infiltrative heart diseases", "infiltrative cardiomyopathies", "red flags", "keys for diagnosis", "amyloidosis", "sarcoidosis", "hemochromatosis", "Fabry disease", "mucopolysaccharidosis", "Danon's disease", "Pompe's disease", "oxalosis" и в базе данных eLIBRARY.RU по соответствующим русским ключевым словам за период с 1 января 2012г по 1 июня 2022г. По результатам поиска было проанализировано 242 источника литературы: согласительные документы, метаанализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи.

В обзоре по данной проблеме представлена информация о определении, классификации ИЗС, их клинических проявлениях, методах диагностики, "ключях диагностики" и алгоритме обследования.

Классификация

Термин ИЗС появился в связи с современными представлениями об этиологии, патофизиологии диастолической дисфункции и рестриктивной кардиомиопатии (КМП) — развитии фиброза или инфильтрации миокарда определенными веществами или клеточными элементами. В 1997г Kushwaha SS, et al. предложили классификацию рестриктивной КМП, где ИЗС (инфильтративная КМП) включают 5 нозологий: амилоидоз, саркоидоз, болезнь Гоше, болезнь Гурлера, жировую инфильтрацию [1]. Впоследствии Моисеев В.С., Braunwald E, Sewald JB, Madan N предположили некоторые определения и расширили перечень заболеваний в группе ИЗС [2-5] (табл. 1). В настоящее время к ИЗС относят амилоидоз сердца, саркоидоз сердца, гемохроматоз, болезнь Фабри (БФ), ANCA-ассоциированные васкулиты, болезнь Данона, атаксию Фридрейха, мукополисахаридозы, оксалоз сердца и др.

За последние десятилетия было предложено несколько пересмотров определений ИЗС, но единой классификации до сих пор не существует. Система классификации MOGE(S), опубликованная в 2013г, отражающая информацию о морфофункциональных

Таблица 1

Разные классификации ИЗС

Авторы	Год	Заболевания, отнесенные к группе ИЗС				
		Жировая инфильтрация	Метастатическое поражение	Радиационное поражение	Эндомиокардиальные болезни, радиационное поражение	ANCA-ассоциированный васкулит
Kushwala SS, et al. [1]	1997	+	+	+	+	+
Моисеев В.С. [5]	2011	+	+	+	+	+
Braunwald E, et al. [4]	2001	+	+	+	+	+
Sewald JB, et al. [2]	2010	+	+	+	+	+
Madan N, et al. [3]	2020	+	+	+	+	+

Сокращение: ИЗС — инфильтративные заболевания сердца.



Рис. 1. Стадирование поражения сердца у больных с ИЗС.

Сокращения: MPT — магнитно-резонансная томография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрий-уретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

особенностях, пораженных органах и тканях, генетических мутациях, приобретенных причинах вдохновила нас на идею классификации ИЗС, которая была названа по первым буквам параметров, лежащих в основе классифицировании, MORAL-STAGE. (табл. 2).

В качестве более простого инструмента для реальной клинической практики можно предложить систему стадирования ИЗС из 3 стадий (рис. 1):

1 стадия — стадия инфильтрации, начинается накопление инородных веществ в сердце, может быть выявлено микроскопически. Пациенты в основном бессимптомны, стандартная клиническая и визуализирующая оценка не выявляет патологию. Может отмечаться повышение специфических биомаркеров.

2 стадия — стадия структурных и функциональных изменений сердца. Выявляются изменения при эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (MPT), DPD-сцинтиграфии. Кроме то-

го, инфильтративный процесс может быть косвенно выявлен по патологически повышенному уровню высокочувствительного тропонина Т (вч-ТнТ). Клинически это может проявляться необъяснимой хронической усталостью, снижением физической активности. Симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), как правило, еще нет.

3 стадия — ХСН. Характеризуется выраженными структурными изменениями, в т.ч. фиброзом от локального до диффузного. При ЭхоКГ более выражены структурные и функциональные аномалии сердца. Повышаются уровни вч-ТнТ, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), мозгового натрийуретического пептида. Клинически выявляются одышка, отеки, слабость, утомляемость, нарушения ритма и проводимости.

Понимание и выявление 3 стадий поражения сердца у пациентов с ИЗС важно для лечения, эффективность которого связана со стадией начала терапии.

Таблица 2

Классификация MORAL-STAGE

Обозначение	Характеристики	Буквенный код
M (Morpho-functional phenotype)	Морфофункциональные признаки или внешние клинические проявления	D — дилатационная кардиомиопатия, H — гипертрофическая кардиомиопатия, R — рестриктивная кардиомиопатия, E — ранняя стадия без явного фенотипа, E(D) — ранняя диагностика дилатационной кардиомиопатии, E(H) — ранняя диагностика гипертрофической кардиомиопатии, NS — неспецифический вариант, 0 — без вовлечения сердца, NA — нет данных.
O (Organ/system involvement)	Какие органы/системы поражены	H — сердце (LV — левый желудочек, RV — правый желудочек, RLV — вовлечение обоих желудочков), A — органы слуха, C — кожа, E — глаза, G — желудочно-кишечный тракт, K — почки, Li — печень, Lu — легкие, M — скелетные мышцы, N — нервная система, S — скелет, 0 — без поражения органов и систем.
R (Risk of cardiac death)	Сердечно-сосудистый риск	SCD — 5-летний риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM risk SCD (%), HF — 3-летний риск смертности для ХСН больных по шкале MAGGIC (%).
A (Age of onset, time on treatment)	Возраст дебюта и время на патогенетической терапии	2 цифра: первый — возраст дебюта заболевания (лет), второй — время на патогенетической терапии (лет).
L (localization of pathological process)	Локализация патологического процесса вне или внутри клетки	O — патологический процесс вне клеток, I — патологический процесс внутри клеток, OI — патологический процесс вне так и внутри клеток.
S (Stage)	Стадия ИЗС и стадия сердечной недостаточности в сочетании с функциональным классом по NYHA	Стадия ИЗС (1-3). Стадия сердечной недостаточности (I-III). Функциональный класс NYHA (I-IV).
T (Treatment)	Лечение	0 — не лечился, S — симптоматическая терапия (лечение ХСН, аритмии), P — патогенетическая терапия.
A (Type of arrhythmias, conduction disturbance)	Аритмии, нарушение проводимости	0 — нет аритмии, Af — фибрилляция предсердий, VT — желудочковая тахикардия, Af+VT — фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия, VF — фибрилляция желудочков, AVRT — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, LBBB — блокада левой ножки пучка Гиса.
G (Genetic)	Тип наследования	AD — аутосомно-доминантное, AR — аутосомно-рецессивное, XL — X-сцепленное, M — материнской линии, 0 — нет данных, S — спорадическое, N — ненаследственное, U — неизвестное.
E (Etiology)	Этиология	G — генетическая, A — амилоидоз (AA — AA-амилоидоз, AL — AL-амилоидоз), S — саркоидоз, H — гемохроматоз, U — неизвестная этиология, ненаследуемый амилоидоз, H-T — вторичный гемохроматоз при талассемии, O — оксалоз, W — болезнь Вильсона-Коновалова.

Сокращения: ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Клинические признаки

ИЗС у молодых людей (<30 лет) в значительной степени обусловлен генетическими аномалиями, а у пожилых (>65 лет) более частыми причинами развития ИЗС являются амилоидоз, перегрузка железом и саркоидоз [2].

ИЗС в целом являются частью системной патологии, фенотипическая экспрессия которых в других органах обычно предшествует сердечным проявлениям. Роль кардиолога заключается в поиске поражения сердца у пациента, у которого уже есть диагноз. В ряде случаев поражение сердца является характерным признаком (при атаксии Фрейдрейха, транстиретиновом амилоидозе (ATTR-амилоидозе), мукополисахаридозах), при этом вероятность постановки правильного диагноза зависит от квалификации и клинической настороженности кардиолога в отношении ИЗС (рис. 2).

Синдром запястного канала, особенно двусторонний, наблюдается у половины пациентов с амилоидозом и часто предшествует кардиальным проявлениям на несколько лет. Он и разрыв сухожилия длинной

головки двуглавой мышцы плеча, приводящий к появлению симптома Попая (Popaye sign) — выпуклости выше локтя, с одновременной вогнутостью около плеча, представляют собой "красные флаги" амилоидоза [6]. Синдром запястного канала может встречаться не только при амилоидозе, но и при мукополисахаридозах. Такие признаки амилоидоза, а также макроглоссия или периорбитальная пурпура, высокоспецифичны, но плохо чувствительны и не должны использоваться для исключения заболевания (рис. 3).

Глазные поражения нередко встречаются у пациентов с ИЗС. При БФ наблюдаются мутовчатое помутнение роговицы, помутнение хрусталика (катаракта Фабри), повышенная извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки [7]. Такие признаки обычно не ухудшают зрение, но хорошо коррелируют с тяжестью заболевания и генотипом [8]. В отличие от БФ глазные поражения при мукополисахаридозах, включая ретинальную пигментную дегенерацию, ангиоспазм ретинальных сосудов, помутнение роговицы, отек, атрофию зрительного нерва и глаукому, могут привести к значительному ухудшению зрения [9].



Рис. 2. "Красные флаги" диагностики ИЗС.

Примечание: сердечные и системные красные флаги с возрастающей вероятностью диагноза ИЗС от внутренних (сердечные симптомы) до внешних кругов (специфичные симптомы конкретной этиологии). Симптома Поппа (Poppe sign): выпуклость выше локтя, с одновременной вогнутостью около плеча при разрыве длинной головки сухожилия двуглавой мышцы. Симптом cherry-on-top ("вишня на вершине") или apical sparing: сохраненные апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет на фоне низкого показателя деформации средних и базальных отделов при амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов левого желудочка. Конечностно-прекардиальная вольтажная диссоциация: несоответствие вольтажа между отведениями от конечностей и прекардиальными отведениями, при этом в отведениях от конечностей низкий вольтаж, в то время как вольтаж в прекардиальных отведениях нормальный или иногда высокий.

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GAA — кислая альфа-глюкозидаза, GAG — гликозамингликан, Glc4 — тетрасахарид глюкозы, LGE — выявление участков контрастирования миокарда в отсроченную фазу, Lyso-Gb3 — глоботриаозилсфингозин, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Слабость скелетных мышц, свидетельствующая о первичном нервно-мышечном расстройстве (например, при атаксии Фридрейха, болезни нако-

пления), обычно предшествует поражению сердца и доминирует в клинической картине, но иногда скелетная миопатия носит малозаметный характер,

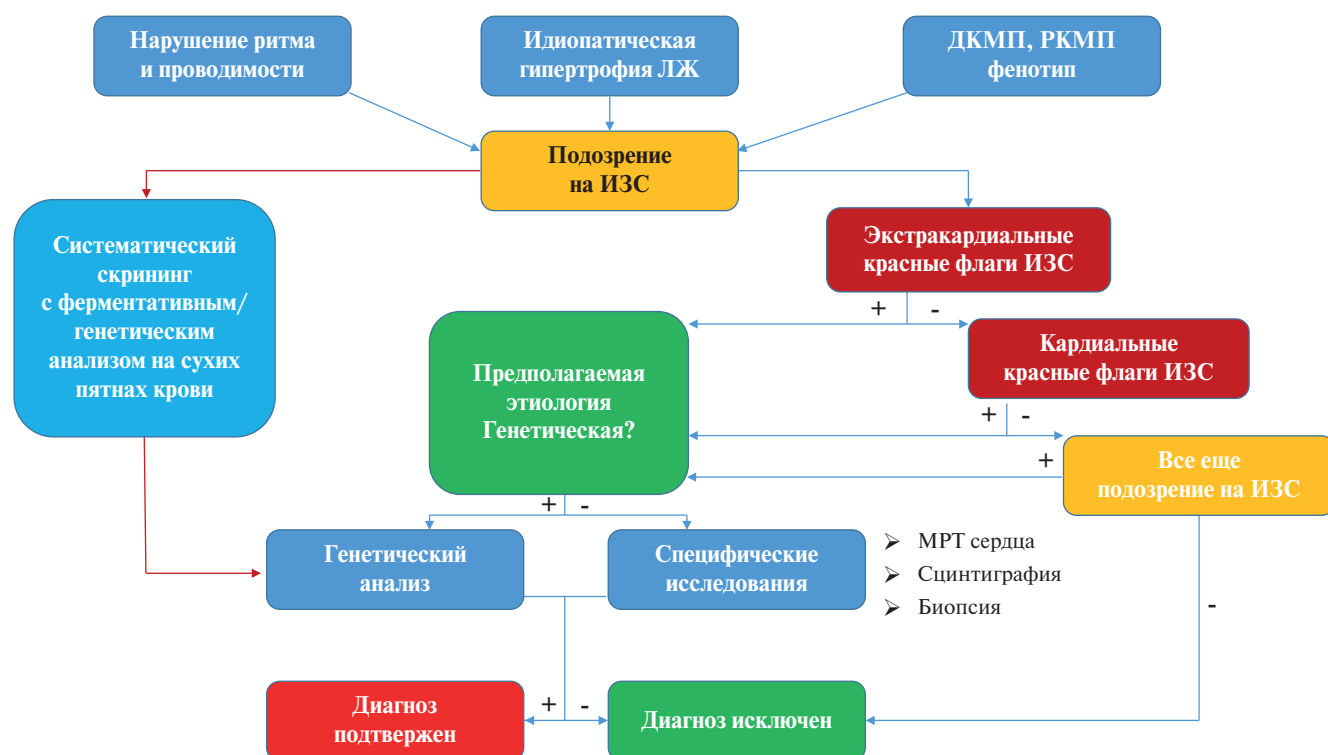


Рис. 3. Предлагаемая схема-алгоритма диагностики ИЗС.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИЗС — инфильтративные заболевания сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

и первые симптомы или признаки заболевания могут быть вызваны КМП (например, при болезни Данона) [10, 11].

При наличии у пациентов таких симптомов, как утомляемость, боль в правом подреберье, артралгия, хондрокальциноз, пигментации кожи, увеличение печени, особенно наличие цирроза, явлений ХСН или сахарного диабета следует заподозрить гемохроматоз [12].

Электрокардиограмма

На электрокардиограмме (ЭКГ) при ИЗС может выявляться низкий вольтаж комплексов QRS, что связано с накоплением в миокарде непроводящих веществ (глюкозаминогликаны, амилоид, железо) и, возможно, также с отеком миокарда [9, 13]. Снижение вольтжа QRS является тревожным сигналом заболевания, часто предшествующим значительной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ); но при гемохроматозе и амилоидозе оно проявляется в поздних стадиях [14, 15]. Обычно наблюдается характерное несоответствие между отведениями от конечностей и прекардиальными отведениями, при этом в отведениях от конечностей отмечается низкий вольтаж, а вольтаж в прекардиальных отведениях нормальный или высокий. Это несоответствие не наблюдается при таких состояниях с низким вольтжом комплексов QRS как при перикардиальном или плевральном выпоте, ожирении, эмфиземе, пневмотораксе или микседе-

ме. Распространенность низкого вольтжа комплексов QRS при AL-амилоидозе колебалась от 27% до 84% в зависимости от его критерия. Примечательно, отсутствие низковольтжажного паттерна ЭКГ не исключает ИЗС. Несоответствие между вольтжом комплексов QRS и массой ЛЖ, измеренной при ЭхоКГ, может иметь даже большее значение, чем вольтаж QRS изолированно [16].

При ИЗС, кроме псевдогипертрофии миокарда, встречается и истинная гипертрофия (БФ, болезнь Данона, частично АТТР-амилоидоз). Во второй группе отмечается резкое увеличение амплитуды QRS на ЭКГ с нарушением реполяризации (обычно в молодом, даже в детском возрасте) [17].

Для БФ укорочение интервалов PR на ЭКГ часто являются первыми (а иногда и единственными) признаками поражения сердца из-за уменьшения продолжительности зубца Р [18]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта при наличии гипертрофии ЛЖ является скрининг-критерием диагностики болезни Данона [10] и болезни Помпе [19], тогда как при гипертрофической КМП (ГКМП) он встречается редко.

Нарушения проводимости часто встречаются у пациентов с ИЗС [16]. У пациентов с гипертрофией ЛЖ удлинение интервала QTc >440 мс с одновременным индексом Соколова-Лайона <1,5 мВ имеет чувствительность 85% и специфичность 100% для выявления амилоидоза сердца, а QTc <440 мс в со-

Таблица 3

Стадирование AL-амилоидоза по Mayo 2012 с модификацией

Пороговые значения факторов риска	Стадия		Коэффициент риска для смерти (95% ДИ)*
Тропонин: Сердечный тропонин Т $\geq 0,025$ мкг/л или Высокочувствительный сердечный тропонин Т ≥ 40 нг/л	I стадия	Нет факторов риска	Референс
BNP: NT-proBNP ≥ 1800 нг/л или BNP ≥ 400 нг/л dFLC ≥ 18 мг/дл	II стадия	1 фактора риска	1,7 (1,2-2,3)
	III стадия	2 фактора риска	4,1 (3,1-5,5)
	IV стадия	3 фактора риска	6,3 (4,8-8,3)

Примечание: * — представленные соотношения рисков отражают использование сердечного тропонина Т и NT-proBNP.

Сокращения: BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, dFLC — разница между вовлеченными и невовлеченными легкими цепями в сыворотке.

четании с интервалом PQ за вычетом продолжительности зубца Р в отведении II < 40 мс имела 100% чувствительность и 99% специфичность для диагностики БФ [17]. У больных с оксалозом сердца обычно появляется полная атриовентрикулярная блокада и желудочковые нарушения проводимости [20]. При саркоидозе сердца выявлялись нарушения проводимости у 75% пациентов [21].

Другие особенности ЭКГ, описанные у пациентов с ИЗС, включают аномальную морфологию зубца Р и его продолжительность, псевдоинфарктный паттерн с комплексами QS в передних отведениях, необычную ось комплекса QRS [6]. Фибрилляция предсердий также встречается довольно часто у больных с ИЗС: в нашем ретроспективном исследовании 44% пациентов с амилоидозом имели какую-либо форму фибрилляции предсердий [14].

Холтеровское мониторирование ЭКГ

У пациентов с ИЗС часто присутствуют такие симптомы, как головокружение, обмороки и сердцебиение, при которых показано холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ). Кроме этого, ХМЭКГ может быть полезным инструментом для дифференциальной диагностики этиологии гипертрофии ЛЖ. В исследовании Yamada S, et al. были показаны тяжелые нарушения вариабельности и турбулентности сердечного ритма при AL-амилоидозе сердца. Стандартное отклонение всех интервалов R-R, стандартное отклонение 5-минутных средних интервалов R-R и наклон турбулентности были значительно ниже при амилоидозе сердца по сравнению с ГКМП ($P < 0,001$, соответственно) [22].

Согласно Azevedo O, et al., гипертрофия миокарда с наличием бифасцикулярной блокады на ХМЭКГ и участками контрастирования в отсроченную фазу на МРТ в базальном сегменте нижнебоковой стенки ЛЖ являются характерными признаками БФ, а их отсутствие позволяет исключить у пациента данный диагноз с точностью 95,8% [23].

При наличии желудочковых эктопических сокращений 100 и более в ХМЭКГ с чувствительностью 67% и специфичностью 80% позволяло идентифицировать вовлечение сердца у пациентов с системным саркоидозом [24].

Лабораторные данные

Сердечные биомаркеры

Тропонин Т и NT-proBNP отнесены в диагностические критерии поражения сердца при ИЗС [2, 25]. Нормальный диапазон их значений практически исключает поражение сердца, в то время как повышенный уровень может указывать на вовлечение сердца, но не является специфичным для ИЗС, должен интерпретироваться в соответствии с данными визуализации сердца [25].

NT-proBNP и тропонины повышаются у пациентов с ИЗС вследствие инфильтративного процесса в миокарде или прямого токсического воздействия аномальных веществ на кардиомиоциты. В одном исследовании среди пациентов с AL-амилоидозом сердца уровень NT-proBNP никогда не был ниже 97,5 процентиля для нормальных людей, что указывает на 100% чувствительность; более того пороговое значение NT-proBNP 1285 нг/л имело точность 92% для выявления поражения сердца [26]. NT-proBNP может служить ранним индикатором диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с перегрузкой железом, БФ [15, 23]. Поскольку увеличение NT-proBNP предсказывает развитие ХСН при амилоидозе, гемохроматозе, БФ и других ИЗС, рекомендуется рутинное определение NT-proBNP во время наблюдения пациентов с высоким риском ИЗС [15].

Повышение уровня вч-ТнТ в плазме крови наблюдается у большинства пациентов с ИЗС [27], в т.ч. у пациентов без явного поражения сердца, и представляет собой "красный флаг" заболевания. Более того, вч-ТнТ связан с клиническими показателями тяжести ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ и толщиной стенки у пациентов с ИЗС [27]. Вч-ТнТ является по-

лезным маркером для оценки активности саркоидоза сердца: чувствительность и специфичность составляли 87,5% и 75,0%, соответственно [28]. Интересно, что тропонин повышен у пациентов с АТТР-КМП обычно в меньшей степени, чем при АЛ-КМП, несмотря на более выраженное увеличение толщины стенки и ухудшение систолической функции ЛЖ [29].

Кроме NT-proBNP и тропонина, некоторые показатели поражения миокарда и функции сердца были предложены в качестве биомаркеров, однако им не хватает чувствительности и специфичности для обнаружения ИЗС, или недостаточно данных об их диагностическом значении.

Для оценки степени поражения сердца при АЛ-амилоидозе в первую очередь важна уже упомянутая классификация Мейо, основанная на тропонине Т, NT-proBNP и разнице между свободными легкими цепями каппа и ламбда (табл. 3) [6]. Самая последняя предложенная система для определения стадии АТТР-амилоидоза сердца использует NT-proBNP (>3000 пг/мл) и скорость клубочковой фильтрации (<45 мл/мин) [30]. Стадирование в обеих системах определяется таким образом, что при стадии 1 нет ни одного из критериев, при стадии 2 имеется 1 из 2 критериев, при стадии 3 — имеются оба критерия.

Амилоидоз

Существует 36 типов амилоидоза, из которых особое внимание будет уделено тем, при которых часто наблюдается поражение сердца.

В отличие от АЛ-амилоидоза, в настоящее время биомаркеры плазмы или мочи не доступны для диагностики АТТР-амилоидоза. Существуют более новые серологические тесты для эндогенного лиганда транстиретин-ретинол-связывающего белка, который в будущем может служить тестируемым биомаркером [31]. Отдельные исследования показали прогностическую ценность транстиретина в качестве сывороточного маркера АТТР-амилоидоза дикого типа. Низкий уровень транстиретина в сыворотке крови на момент установления диагноза прогностически неблагоприятен [6].

При подозрении на АЛ-амилоидоз необходимы дополнительные лабораторные исследования. Сначала проводят электрофорез с определением М-градиента и иммунофиксационный электрофорез сыворотки крови и мочи с последующим количественным определением свободных легких цепей каппа и ламбда в сыворотке крови, а также расчетом их отношения и разности. Отношение каппа-лямбда $<0,26$ указывает на моноклональную ламбда-гаммопатию, а соотношение каппа-лямбда $>1,65$ указывает на моноклональную каппа-гаммопатию [32]. Кроме того, в суточной моче следует провести количественную оценку экскреции альбумина и белка. Протеинурия >500 мг в день свидетельствует о тяжелом поражении почек.

Болезнь Фабри

Выявление недостаточной активности α -галактозидазы в плазме крови или лейкоцитах — это метод выбора лабораторной диагностики БФ у мужчин [8]. Напротив, у девочек и взрослых женщин активность ферментов может быть в пределах нормы, поэтому у них необходимо генотипирование (выявление мутации в гене *GLA*) [8]. Согласно недавним результатам, плазменный глоботриаозилсфингозин с пороговым значением 2,7 нг/мл может служить полезным и надежным биомаркером для улучшения диагностики БФ у гетерозиготных женщин, а также для терапевтической оценки и мониторинга [8].

Гемохроматоз

Если коэффициент насыщения трансферрина железом $\geq 45\%$ и/или уровень ферритина в сыворотке крови >200 мкг/л у женщин или 300 мкг/л у мужчин, то необходимо генетическое исследование — определение HFE-генотипа [2]. У гомозигот (C288Y/C288Y) диагноз наследственного гемохроматоза подтвержден. У гетерозигот C288Y/H63D, других C288Y гетерозигот или не C288Y необходимо тщательное исключение других заболеваний печени или крови [2]. Сывороточный ферритин и коэффициент его насыщения железом также является простым способом мониторинга терапии.

Болезнь Данона

Лабораторные диагностические инструменты включают обнаружение нормальной активности кислой мальтазы, вакуолярных признаков в скелетной и/или эндомиокардиальной биопсии, дефицита белка LAMP-2 в различных тканях, включая лейкоциты, и обнаружение мутации в гене *LAMP2*. При болезни Данона отмечается увеличение показателей поражения кардиомиоцитов: тропонина, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа [33]. *LAMP2* обычно включают в генетические панели, используемые для тестирования неклассифицированных форм КМП, и тестирование генов в настоящее время является наиболее распространенным и наименее инвазивным методом, используемым для диагностики болезни Данона.

Оксалоз

Оксалурия должна быть подтверждена двумя образцами мочи. Первичная гипероксалурия характеризуется экскрецией оксалатов с мочой в большинстве случаев $>0,7$ ммоль/1,73 м² в сут., а в некоторых случаях может превышать 2,0 ммоль/1,73 м² в сут. в отличие от нормальной экскреции с мочой, которая обычно составляет $<0,45$ ммоль/1,73 м² в сут. [34].

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации экскреция оксалатов с мочой снижается, и её оценка может быть неточной. В этих обстоятельствах следует измерять содержание оксалатов в плазме. Окончательный диагноз первичной гипероксалурии

устанавливается с помощью генетических исследований [34].

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы включают 13 различных состояний, вызванных дефицитом специфических ферментов пути деградации гликозаминогликанов. Ферментные анализы обычно проводят в крови. Идентификация вариантов в специфических генах, которые кодируют каждый фермент, связанный с мукополисахаридозом, полезна для подтверждения диагноза, обнаружения носительства, пренатальной диагностики и предсказания фенотипа [9]. Существует растущая тенденция проводить исследования на основе генотипа в начале обследования, при этом патогенность идентифицированных генетических вариантов должна быть подтверждена измерением активности фермента и/или идентификацией и/или количественным определением видов гликозаминогликанов [9].

ЭхоКГ

Наиболее частыми эхокардиографическими признаками, наблюдаемыми при ИЗС, являются расширение обоих предсердий, симметричная гипертрофия желудочков при небольшом или нормальном размере полости ЛЖ, перикардиальный выпот, хотя также может встречаться асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), нормальная толщина стенок сердца, дилатация желудочков. При AL-амилоидозе характерно быстрое увеличение толщины стенки сердца в течение нескольких месяцев, при этом индексированный ударный объем обычно сильно снижен на фоне ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [13].

"Бинарный" признак эндокарда, впервые обнаруженный и описанный Pieroni, et al., в виде гиперэхогенного эндокарда и гипозэхогенного пространства между эндо- и миокардом может быть "красным флагом" БФ, хотя специфичность и чувствительность его не высока [35]. Абсолютная площадь папиллярной мышцы и соотношение между размером папиллярных мышц и окружностью ЛЖ было предложено в качестве эхокардиографического маркера для диагностики БФ [23].

При саркоидозе могут выявляться дилатация полостей сердца, систолическая дисфункция ЛЖ, нарушения локальной сократимости миокарда без поражения соответствующей коронарной артерии, очаговые внутрисердечные включения, обусловленные гранулемами, перикардиальный выпот [36]. При ретракции участка фиброза может развиваться аневризма стенки, особенно у больных, получавших лечение кортикостероидами.

Миокард при ИЗС обычно имеет неоднородную структуру, может приобретать зернистый блестящий вид при амилоидозе сердца, либо содержать включения ярких эхосигналов, указывающих на гранулема-

тозное воспаление при саркоидозе сердца, а также неоднородное крапчатое эхо-плотное свечение, наиболее заметное в папиллярных мышцах, при первичной гипероксалурии [2, 3]. Отложения непроводящих веществ в миокарде объясняют несоответствие между вольтажем комплекса QRS и степенью гипертрофии ЛЖ, как описано выше.

Допплерография обычно выявляет легкую клапанную дисфункцию, утолщение створок, чаще поражаются митральный и аортальный клапаны с появлением недостаточности и/или стеноза [13, 37]. Диастолическая функция часто значительно нарушена. На начальных стадиях наблюдается нарушение релаксации, возможно прогрессирование до рестриктивного паттерна. При оксалоэ сердца наблюдается быстрое ухудшение диастолической функции с повышением давления наполнения и картиной рестриктивных нарушений [20]. При амилоидозе сердца пиковая ранняя диастолическая скорость (e') снижается на самых ранних стадиях заболевания и еще больше снижается по мере прогрессирования заболевания [6].

Методика оценки деформации миокарда позволяет выявить нарушение продольного сокращения желудочков до снижения ФВ и развития ХСН. Был предложен коэффициент деформации ФВ ЛЖ с пороговым значением 4,1, позволяющим с точностью 91% отличить амилоидоз сердца от ГКМП или нормы [38]. Обычно наблюдается тяжелое нарушение базальной продольной деформации с относительным сохранением апикальной деформации [39]. Это "апикальное сохранение" одновременно обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики амилоидоза сердца [6]. В серии исследований Serra W, et al. было доказано, что визуализация скорости деформации позволяет дифференцировать саркомерную ГКМП от КМП при БФ и амилоидоза сердца [18]. Değirmenci H, et al. с помощью оценки деформации показывали, что выявление деформаций миокарда левого предсердия и желудочка может указывать на субклиническую дисфункцию ЛЖ и субклинические электрофизиологические изменения сердца у пациентов с саркоидозом органов дыхания [40].

Функция левого предсердия очень часто нарушается при ИЗС [40]. При амилоидозе сердца очень высока распространенность тромбоза левого предсердия, даже среди пациентов с синусовым ритмом [13].

МРТ сердца

МРТ сердца является методом "золотого стандарта" количественного определения размеров и объема камер сердца, толщины миокарда и определения ФВ желудочков. При исследовании с контрастным усилением в отсроченную фазу введения происходит контрастирование миокарда как за счет наличия фиброза, так и вследствие нарушения кинетики

движения контрастного препарата и его задержки в межклеточном пространстве, где и происходит накопление патологических белков или других веществ при большинстве ИЗС. Для амилоидоза характерно диффузное субэндокардиальное накопление с поражением всех стенок ЛЖ, которое может сочетаться с ранним потемнением пула крови из-за быстрого вымывания контраста из крови в интерстициальное пространство, которое увеличено за счет отложения амилоида. Типичная картина контрастирования является красным флагом диагностики амилоидоза, она проявляется до того, как разовьется значительное увеличение массы миокарда [13]. Примечательно, что нетипичные паттерны накопления контрастного препарата (очаговое, диффузное трансмуральное или пятнистое) не позволяют полностью исключить амилоидоз сердца.

При гемохроматозе МРТ позволяет количественно определить содержание железа в сердце, печени и селезенке за счет снижения сигнала в режимах T2 и T2* [41]. При саркоидозе возможна визуализация саркоидных гранул и оценка активности воспаления по наличию отека на T2-взвешенных томограммах [42].

Отсутствие участков отсроченного контрастирования в МЖП у пациентов мужского пола с подозрением на ГКМП является показанием к генетическому скринингу болезни Данона [43]. Пациентам женского пола с ГКМП необходимо подозревать болезнь Данона, в случае выявления неоднородного субэндокардиального контрастирования без поражения коронарных артерий [43]. Классическая локализация контрастирования при БФ — нижебоковая стенка в базальном сегменте, где фиброз выявляют у 50% пациентов на поздней стадии заболевания [23].

T1-картирование без введения контрастного препарата потенциально может отличить ГКМП от ИЗС. Значения T1 миокарда постепенно увеличиваются при разных патологических состояниях от диффузного фиброза, рубцовой ткани до аномальных веществ [6]. Увеличение значений T1 наблюдается до утолщения миокарда ЛЖ или повышения биомаркеров в крови и является красным флагом амилоидоза сердца. Для томографов с напряженностью поля 1,5Т были определены пороговые значения T1 нативного миокарда (T1 <1036 мс для исключения амилоидоза сердца с отрицательной прогностической ценностью 98%; T1 >1164 мс для подтверждения амилоидоза сердца с положительной прогностической ценностью 98%), что позволило разработать диагностический алгоритм, предусматривающий введение контрастного препарата только пациентам с промежуточными значениями T1 [44].

Участки с низким значением T1 представляют собой отложение сфинголипидов при БФ, связанной с увеличением внеклеточного объема, но не на-

блюдается при амилоидозе сердца. Kagur GR, et al. подтвердили, что значение T1 МЖП 1220 мс можно использовать как точку разделения для дифференциации БФ от ГКМП с чувствительностью 97% и специфичностью 93% [45].

Методика T2-картирования позволяет выявить отек (важный элемент AL-КМП), воспаление, может быть использована для обнаружения активного саркоидоза сердца [42], выявления повышенного риска желудочковых аритмий и оценки адекватности терапии [46].

Сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография

Сцинтиграфия миокарда с мечеными фосфатными комплексами является методом выбора для диагностики АТТР-амилоидоза сердца, среди которых ^{99m}Tc-пирофосфат (РУР) наиболее широко используется в России. Интенсивная задержка меченых фосфатных комплексов в основном является патогномоничной для АТТР-КМП, а отсутствие поглощения, как правило, исключает этот диагноз [47].

Для определения тяжести поражения сердца предложили шкалу Perugini: степень 0 — отсутствие сердечного поглощения; степень 1 — сердечный захват присутствует, но менее интенсивен, чем костный сигнал; степень 2 — сердечный захват с интенсивностью, аналогичной или большей, чем костный сигнал; степень 3 — сердечный захват со значительно ослабленным или отсутствующим костным сигналом [47]. Эта система была включена в алгоритм небипсийной диагностики АТТР-амилоидоза сердца при подозрении на амилоидоз сердца на основании комбинации клинических признаков, биогуморальных данных и/или данных визуализации. Когда степень Perugini составляет 2 или 3, а моноклональный белок не обнаружен, диагноз АТТР-амилоидоза сердца подтвержден. При обнаружении моноклонального белка или степени 1 по шкале Perugini предлагается гистологическое подтверждение и типирование амилоида. Наконец, когда степень Perugini равна 0, АТТР-КМП маловероятен [47]. Существует количественная шкала для дифференцирования AL и АТТР-амилоидоза сердца, основанная на расчете соотношения поглощения индикатора в области сердца к поглощению в контрлатеральной стороне. Величина данного показателя >1,5 показала чувствительность 97% и специфичность 100% для выявления АТТР-амилоидоза сердца [48].

Для других ИЗС более современные методы ядерной визуализации, включая комбинированную позитронно-эмиссионную томографию и МРТ, позволяют изучить роль воспаления вместе с оценкой стенокардии и коронарного кровотока и выявить ранние признаки поражения сердца. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие аномальной перфузии как на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, так и на позитронно-

эмиссионной томографии при отсутствии заболевания эпикардиальной коронарной артерии, что предполагает наличие микрососудистой дисфункции [49].

Заключение

Диагностика ИЗС является сложной задачей из-за фенотипической гетерогенности, полиорганности поражения, отсутствия единого неинвазивного диагностического инструмента и ограниченной осведомленности медицинского сообщества. Часто требуется взаимодействие между экспертами разных специальностей. Недавние исследования поставили под сомнение догму о ИЗС как о редком неизлечимом заболевании и пересмотрели эпидемиологию

и терапевтические возможности этих состояний. Отсутствие или отсрочка постановки диагноза ИЗС может оказать серьезное влияние на исход заболевания, поскольку потенциально спасающее жизнь лечение может быть не назначено или рекомендовано на стадии необратимых изменений. Для своевременной идентификации заболевания, врачи, потенциально сталкивающиеся с ИЗС, должны обращать внимание на "красные флаги" ИЗС, требующие специфической диагностики.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1997;336:267-76. doi:10.1056/NEJM19970123360407.
- Seward J, Verzosa G. Infiltrative Cardiovascular Diseases. *Cardiomyopathies That Look Alike*. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55:1769-79. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.040.
- Madan N, Kalra D. Clinical evaluation of infiltrative cardiomyopathies resulting in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:181-90. doi:10.31083/j.rcm.2020.02.65.
- Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Saunders 2001. 2297 p. ISBN: 0721685617.
- Moiseev VS. Cardiomyopathy and myocarditis. GEOTAR-Media, 2020. 512 p. (In Russ.) Моисеев В. С. Кардиомиопатии и миокардиты. ГЕОТАР-Медиа, 2020. 512 с. ISBN: 978-5-9704-5429-9.
- Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27:1806-15. doi:10.1177/2047487319877708.
- Moiseev AS, Moiseev SV, Tao EA, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30:43-51. (In Russ.) Моисеев А. С., Моисеев С. В., Тао Е. А. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30:43-51. doi:10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.
- Weidemann F, Reiser M. Fabry Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:1684-5. doi:10.1016/j.jcmg.2018.05.029.
- Kubaski F, deOliveiraPoswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:172. doi:10.3390/diagnostics10030172.
- Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, et al. Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020;46:303-22. doi:10.1111/nan.12587.
- Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *British Medical Bulletin*. 2017;124:19-30. doi:10.1093/bmb/idx034.
- Diez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33:334-40. doi:10.1097/HCO.0000000000000511.
- Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Amyloidosis of the heart: the view of the therapist and cardiologist. *Archives of Internal Medicine*. 2020;140:430-57. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Степанова Е. А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архив внутренней медицины. 2020;140:430-57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.
- Reznik EV, Stepanova EA, Nguyen TL, et al. Retrospective analysis of damage to the cardiovascular system in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2496. (In Russ.) Резник Е. В., Степанова Е. А., Нгуен Т. Л. и др. 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.
- Singh MM, Kumar R, Tewari S, et al. Determining Nt-proBNP Levels with Diastolic Dysfunction in Thalassemia Major Patients. *J Pediatr Genet*. 2017;6:222-6. doi:10.1055/s-0037-1603193.
- Child JS, Perloff JK, Bach PM, et al. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: A clinical study of 75 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7:1370-8. doi:10.1016/S0735-1097(86)80159-0.
- Namdar M, Steffel J, Jetzer S, et al. Value of Electrocardiogram in the Differentiation of Hypertensive Heart Disease, Hypertrophic Cardiomyopathy, Aortic Stenosis, Amyloidosis, and Fabry Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109:587-93. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.052.
- Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17:1. doi:10.1186/s12947-019-0151-5.
- Fatehi F, Ashrafi MR, Babaee M, et al. Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.739931.
- Albakri A. Deposition diseases cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Trends in Research*. 2019;2. doi:10.15761/TR.1000147.
- Rosenfeld LE, Chung MK, Harding CV, et al. Arrhythmias in Cardiac Sarcoidosis Bench to Bedside. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14:e009203. doi:10.1161/CIRCEP.120.009203.
- Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, et al. Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25:e12749. doi:10.1111/anec.12749.
- Azevedo O, Marques N, Reis L, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? *American Heart Journal*. 2020;226:114-26. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.006.
- Suzuki T, Kanda T, Kubota S, et al. Holter Monitoring as a Noninvasive Indicator of Cardiac Involvement in Sarcoidosis. *CHEST*. 1994;106:1021-4. doi:10.1378/chest.106.4.1021.
- Hu K, Liu D, Salinger T, et al. Value of cardiac biomarker measurement in the differential diagnosis of infiltrative cardiomyopathy patients with preserved left ventricular systolic function. *J Thorac Dis*. 2018;10:4966-75. doi:10.21037/jtd.2018.07.56.
- Perfetto F, Zampieri M, Fumagalli C, et al. Circulating biomarkers in diagnosis and management of cardiac amyloidosis: a review for internist. *Intern Emerg Med*. 2022;17:957-69. doi:10.1007/s11739-022-02958-2.
- Seydelmann N, Liu D, Krämer J, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5:e002839. doi:10.1161/JAHA.115.002839.
- Baba Y, Kubo T, Kawaguchi J, et al. High sensitivity cardiac troponin T is a useful biomarker for predicting prognosis of the patients with sarcoidosis. *European Heart Journal*. 2020;41:ehaa946.2121. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.2121.
- Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2017;5:27-35. doi:10.1002/ehf2.12203.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*. 2018;39:2799-806. doi:10.1093/eurheartj/ehx589.
- Arvanitis M, Simon S, Chan G, et al. Utility of Retinol Binding Protein 4 (RBP4) concentration for screening of V122I transthyretin cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24:120-1. doi:10.1080/13506129.2017.1295371.
- Heaney JL, Richter A, Bowcock S, et al. Excluding myeloma diagnosis using revised thresholds for serum free light chain ratios and M-protein levels. *Haematologica*. 2020;105:e169-71. doi:10.3324/haematol.2019.224360.
- Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *NEJM*. 2005;352. doi:10.1056/NEJMoa033349.
- Demoulin N, Aydin S, Gillion V, et al. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79:717-27. doi:10.1053/j.ajkd.2021.07.018.
- Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:4434. doi:10.3390/ijms22094434.
- Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8:31-7. doi:10.4137/CMC.S15713.

37. Gurinova EE, Sukhomyasova AL, Semyachkina AN, et al. Treating a teenager with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) with Vimizim. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):109-17. (In Russ.) Гуринова Е.Е., Сухомясова А.Л., Семячкина А.Н. и др. Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IV А). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(4):109-17. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117.
38. Pagourelis ED, Duchenne J, Mirea O, et al. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9:1358-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.013.
39. Rameeva AS, Rameev VV, Bobkova IN, et al. Leading factors in the progression of cardiac amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):143-52. (In Russ.) Рамеева А.С., Рамеев В.В., Бобкова И.Н. и др. Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(2):143-52. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-02.
40. Değirmenci H, Demirelli S, Arisoy A, et al. Myocardial deformation and total atrial conduction time in the prediction of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J*. 2017;11:68-77. doi:10.1111/crj.12307.
41. Titova AM, Trufanov GE, Fokin VA. T2* Magnetic resonance relaxometry in the quantitative non-invasive evaluation of iron overload in the liver and heart. *Translational Medicine* 2017;4:37-45. (In Russ.) Титова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. T2* Магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца. *Трансляционная медицина*. 2017;4:37-45. doi:10.18705/2311-4495-2017-4-5-37-45.
42. Poponina YuS, Poponina TM, Mochula OV, et al. Cardiac sarcoidosis: Difficulties and possibilities of differential diagnosis for acute coronary syndrome without ST segment elevation in real clinical practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):142-8. (In Russ.) Попонина Ю.С., Попонина Т.М., Мочула О.В. и др. Саркоидоз сердца: трудности и возможности дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (клинический случай). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):142-8. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-1-142-148.
43. Fang T, Wang J, Kang Y, et al. The Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Identification of Rare Diseases Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10:3339. doi:10.3390/jcm10153339.
44. Mongeon F-P, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, et al. Quantification of Extracellular Matrix Expansion by CMR in Infiltrative Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012;5:897-907. doi:10.1016/j.jcmg.2012.04.006.
45. Karur GR, Robison S, Iwanochko RM, et al. Use of Myocardial T1 Mapping at 3.0 T to Differentiate Anderson-Fabry Disease from Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiology*. 2018;288:398-406. doi:10.1148/radiol.2018172613.
46. Crouser ED, Ruden E, Julian MW, et al. Resolution of abnormal cardiac MRI T2 signal following immune suppression for cardiac sarcoidosis. *J Invest Med*. 2016;64:1148-50. doi:10.1136/jim-2016-000144.
47. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1076-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073.
48. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. 99mTc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6:195-201. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
49. Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:e009013. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009013.