



Распространенность амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии: данные российского одноцентрового исследования и метаанализ

Чумакова О.С.^{1,2}, Кертиева Л.Э.³, Минушкина Л.О.², Ухова Л.В.¹, Алькам Д.М.¹, Алиева З.И.¹, Ильенкова Н.А.¹, Архипкина Т.С.¹, Волошина Н.М.¹, Бакланова Т.Н.¹, Затеищikov Д.А.^{2,4}

Цель. Оценить частоту встречаемости амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых пациентов с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в российском наблюдательном исследовании и сравнить результаты с международными данными на основе метаанализа.

Материал и методы. В проспективное исследование, проводимое в ГБУЗ ГКБ № 17 ДЗМ с 2009 по 2024гг, включены 223 больных с фенотипом ГКМП (средний возраст 54±14,9 лет, 55% мужчин). Все пациенты прошли клинико-инструментальное, лабораторное и генетическое обследование. Диагнозы фенотипов верифицировались в соответствии с рекомендациями. Далее их долю в общей группе сравнивали с данными метаанализа публикаций, отобранных в результате систематического поиска в базе PubMed по распространенности AL- и ATTRv-амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых пациентов с ГКМП.

Результаты. В нашей когорте диагноз был пересмотрен на AL-амилоидоз у 6 больных (2,7%), на ATTRv-амилоидоз — у 3 (1,4%) и на болезнь Фабри — у 1 (0,5%). В метаанализ включены 16 исследований (8243 пациента). Различий между российскими данными и данными других популяций не выявлено. Общая распространенность фенотипов по результатам метаанализа с учетом российской когорты составила: AL-амилоидоз — 1,8%, ATTRv-амилоидоз — 1,2% и болезнь Фабри — 1,2%.

Заключение. Фенотипы составляют существенную долю причин фенотипа ГКМП у взрослых, а их распространенность в России сопоставима с другими популяциями. Повышенная клиническая настороженность и обязательное генетическое тестирование могут улучшить выявляемость редких заболеваний, маскирующихся под ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, фенотипы, амилоидоз сердца, болезнь Фабри, метаанализ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 ДЗМ, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия.

Чумакова О.С. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-

0003-2373-1183, Кертиева Л.Э.* — студент, ORCID: 0009-0002-8079-982X, Минушкина Л.О. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Ухова Л.В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-0387-8951, Алькам Д.М. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0009-0005-7366-5470, Алиева З.И. — врач-терапевт, ORCID: 0009-0003-2706-977X, Ильенкова Н.А. — зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0009-0009-9360-6186, Архипкина Т.С. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0009-0000-0897-414X, Волошина Н.М. — зав. отделением кардиологии, ORCID: 0009-0005-8708-6904, Бакланова Т.Н. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0009-0006-7734-4030, Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, зав. сердечно-сосудистым центром, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kertieva_liana@mail.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ACMG — Американская коллегия медицинской генетики и геномики, AL — амилоидоз легких цепей, ATTR — транстиретиновый амилоидоз, ATTRwt — ненаследственная форма транстиретинового амилоидоза, GLA — альфа-галактозидаза А, TTR — транстиретин.

Рукопись получена 03.06.2025

Рецензия получена 13.07.2025

Принята к публикации 30.07.2025



Для цитирования: Чумакова О.С., Кертиева Л.Э., Минушкина Л.О., Ухова Л.В., Алькам Д.М., Алиева З.И., Ильенкова Н.А., Архипкина Т.С., Волошина Н.М., Бакланова Т.Н., Затеищikov Д.А. Распространенность амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии: данные российского одноцентрового исследования и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6412. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6412. EDN: ZEUPAG

Prevalence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype: data from a Russian single-center study and meta-analysis

Chumakova O.S.^{1,2}, Kertieva L.E.³, Minushkina L.O.², Ukhova L.V.¹, Alkam D.M.¹, Alieva Z.I.¹, Ilyenkova N.A.¹, Arkhipkina T.S.¹, Voloshina N.M.¹, Baklanova T.N.¹, Zateyshchikov D.A.^{2,4}

Aim. To assess the incidence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) phenotype in a Russian observational study and compare the results with international data based on a meta-analysis.

Material and methods. This prospective study conducted at City Clinical Hospital № 17 (Moscow) from 2009 to 2024 included 223 patients with the HCM phenotype (mean age 54±14,9 years, 55% men). All patients underwent clinical, paraclinical and genetic examinations. Phenocopy diagnoses were verified according to guidelines. Their proportion in general cohort was then compared with data from a meta-analysis of publications identified through a systematic search of PubMed for the

prevalence of cardiac AL and ATTRv amyloidosis and Fabry disease among adult patients with HCM.

Results. In our cohort, the diagnosis was revised to AL amyloidosis in six (2,7%), to ATTRv amyloidosis in three (1,4%), and to Fabry disease in one (0,5%) patient. The meta-analysis included 16 studies (n=8243). No differences were found between Russian data and data from other populations. There was following overall prevalence of phenocopies, based on the meta-analysis results and taking into account the Russian cohort: AL amyloidosis — 1,8%, ATTRv amyloidosis — 1,2%, and Fabry disease — 1,2%.

Conclusion. Phenocopies account for a significant proportion of HCM phenotype causes in adults, and their prevalence in Russia is comparable to other popula-

tions. Apprehensive attitude and mandatory genetic testing can improve the detection of rare diseases imitating HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, phenocopies, cardiac amyloidosis, Fabry disease, meta-analysis.

Relationships and Activities: none.

¹City Clinical Hospital № 17, Moscow Health Department, Moscow; ²Central State Medical Academy, Moscow; ³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁴Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Chumakova O.S. ORCID: 0000-0003-2373-1183, Kertieva L.E.* ORCID: 0009-0002-8079-982X, Minushkina L.O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Ukhova L.V. ORCID: 0009-0003-0387-8951, Alkam D.M. ORCID: 0009-0005-7366-5470, Alieva Z.I.

ORCID: 0009-0003-2706-977X, Ilyenkova N.A. ORCID: 0009-0009-9360-6186, Arkhipkina T.S. ORCID: 0009-0000-0897-414X, Voloshina N.M. ORCID: 0009-0005-8708-6904, Baklanova T.N. ORCID: 0009-0006-7734-4030, Zateyshchikov D.A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author: kertieva_liana@mail.ru

Received: 03.06.2025 **Revision Received:** 13.07.2025 **Accepted:** 30.07.2025

For citation: Chumakova O.S., Kertieva L.E., Minushkina L.O., Ukhova L.V., Alkam D.M., Alieva Z.I., Ilyenkova N.A., Arkhipkina T.S., Voloshina N.M., Baklanova T.N., Zateyshchikov D.A. Prevalence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype: data from a Russian single-center study and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6412. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6412. EDN: ZEUPAG

Ключевые моменты

- Прогресс в специфической терапии орфанных заболеваний, маскирующихся под гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), в частности, амилоидоз сердца и болезни Фабри, подчеркивает актуальность их диагностики.
- Совершенствование визуализации миокарда и доступность генетического тестирования позволяют выявлять фенокопии в среднем у каждого 20-го взрослого пациента с фенотипом ГКМП.
- Молекулярный диагноз важен не только для пациента, но и его семьи, позволяя выявлять носителей мутаций на ранних стадиях.

Key messages

- Advances in specific treatments for orphan diseases imitating hypertrophic cardiomyopathy (HCM), particularly cardiac amyloidosis and Fabry disease, highlight the importance of their diagnosis.
- Improvements in myocardial imaging and the availability of genetic testing make it possible to detect phenocopies in an average of every 20 adult patients with the HCM phenotype.
- Molecular diagnosis is important not only for the patient but also for their family, allowing for the early identification of mutation carriers.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — преимущественно генетически обусловленное заболевание сердца, характеризующееся утолщением миокарда левого желудочка (ЛЖ) (у взрослых про- бандов — $\geq 1,5$ см), часто асимметричного характера с обструкцией выводного отдела ЛЖ, не объяснимое другими потенциально причинными заболеваниями. В половине случаев заболевание связывают с носительством патогенных вариантов (мутаций) в генах саркомерных белков [1].

Амилоидоз и болезнь Фабри — заболевания, которые могут имитировать ГКМП у взрослых, поэтому их часто называют "фенокопиями". Оценка их распространенности сильно варьирует в зависимости от характеристик пациентов и методов скрининга. В последнее десятилетие интерес к этим заболеваниям значительно возрос благодаря появлению специфической терапии. В российской популяции данные о частоте фенокопий среди взрослых с ГКМП ограничены и получены преимущественно в федеральных центрах, ориентированных на тяжелые случаи [2, 3], что может завышать их распространенность. Исключением

является исследование Savostyanov K, et al. (2022) [4], где скрининг на болезнь Фабри проводился в специализированных учреждениях. Повышение осведомленности врачей первичного звена о реальной частоте этих заболеваний в группах риска может улучшить их диагностику.

Целью работы было оценить частоту встречаемости амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых пациентов с фенотипом ГКМП в российском наблюдательном исследовании и сравнить результаты с международными данными на основе метаанализа.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование, проводимое на базе ГБУЗ "Городская клиническая больница 17 ДЗМ" с 2009 по 2024гг, включены 223 неродственных больных (средний возраст $54 \pm 14,9$ лет, 55% мужчин) с первичным диагнозом ГКМП, который устанавливали при эхокардиографии. Исключались больные с гипертрофией миокарда, обусловленной артериальной гипертензией, пороками сердца или спортивной адаптацией. Дальнейшее обследование проводилось в соответствии с ранее описанным протоколом [5] и включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ)

в покое и при суточном мониторингировании по Холтеру, определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида крови, магнитно-резонансную томографию сердца с оценкой отсроченного накопления гадолиний-содержащих препаратов. Панель генетического тестирования включала гены саркомера, транстиретина (transthyretin, *TTR*) и альфа-галактозидазы А (alpha galactosidase A, *GLA*). При наличии признаков альтернативной природы заболевания диагноз уточнялся в соответствии с рекомендациями [6] (Клинические рекомендации. Болезнь Фабри 2024).

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ "ГКБ № 17 ДЗМ" (протоколы № 5 от 22 мая 2009г и № 9 от 04 ноября 2016г). Все пациенты дали письменное согласие на участие.

Отбор публикаций для метаанализа

Отбор статей для метаанализа проведен независимо двумя исследователями в базе PubMed на английском языке по критериям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis 2020). В случае разногласий решение принималось на основе консенсуса. Для каждой фенокопии использовались отдельные поисковые запросы. Включали работы, опубликованные между 01.01.2014 и 15.04.2025, в которых имелись данные о частоте как минимум одной из анализируемых фенокопий среди пациентов 18 лет и старше с гипертрофией миокарда ЛЖ $\geq 1,5$ см. Все отобранные публикации проверялись вручную для оценки патогенности вариантов в генах *TTR* и *GLA* по критериям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и поиска релевантных публикаций в списках литературы. Исключались исследования, где диагноз фенокопии был установлен до включения, обзоры литературы и клинические случаи. В метаанализ каждой фенокопии включались данные нашего исследования.

Статистический анализ. Анализ данных проводили в SPSS 26.0 и MedCalc 23.1.3. Для количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрические методы при его отсутствии. Результаты представляли как среднее ($M \pm SD$) или медиану [25;75 процентиля]. Дискретные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значимость устанавливали при $p < 0,05$. Метаанализ выполняли по принципам MOOSE [7]. Для расчета суммарной доли использовали преобразование Фримана-Туки с моделями фиксированных и случайных эффектов. Результаты представляли на forest-plots. Гетерогенность оценивали по критериям Q и I^2 . При высокой гетерогенности ($I^2 > 75\%$) применяли случайную модель, иначе — фиксированную. Гетерогенность по критерию Q считали значимой при $p < 0,1$. Систематическую ошибку публикаций проверяли тестами Эггера (оценка смещения по размеру выборок) и Бетта (оценка дисперсии данных) с визуализацией на funnel-plots.

Результаты

В исследование включены 223 неродственных больных с первичным диагнозом ГКМП, который был пересмотрен на амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL) у 6 (2,7%), на наследственный транстиретиновый амилоидоз (ATTRv) у 3 (1,4%) и на болезнь Фабри у 1 (0,5%). В 7 случаях амилоидоза (6 AL и 1 ATTRv) диагноз был заподозрен клинически, в остальных — на основании генетического тестирования.

Амилоидоз

Средний интервал между первоначальным диагнозом и верификацией составил 8 мес. (6 мес. для AL, 12 мес. для ATTRv). Двое больных с ATTRv были носителями *TTR*-варианта p.V50M, один — *TTR*-варианта p.E112K. Признаки застойной сердечной недостаточности отмечались у 6 (67%), рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ — у 4 (44%), гидроперикард — у 5 (56%). Обструкция выводного отдела ЛЖ отсутствовала у всех. Асимметричная форма ГКМП выявлена у 3 (33%) больных, низкий вольтаж на ЭКГ — у 6 (67%), двусторонний синдром запястного канала — у 1 (11%), полиневропатия и хроническая почечная недостаточность — по 4 (44%) случая.

По сравнению с саркомерной ГКМП больные с амилоидозом были достоверно старше ($65 \pm 9,7$ vs $53 \pm 14,9$ лет, $p = 0,007$), имели более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида ($5623 [2674;27345]$ vs $950 [266;2325]$ пг/мл, $p = 0,001$), чаще демонстрировали снижение фракции выброса ЛЖ $< 50\%$ (56 vs 3% , $p < 0,0001$), низкий вольтаж (67 vs 4% , $p < 0,0001$) и псевдоинфарктные изменения (44 vs 7% , $p = 0,004$) на ЭКГ. Различий в толщине стенки ЛЖ между группами не было. Для подтверждения диагноза проведено: магнитно-резонансная томография сердца (у 3 больных); биопсия миокарда (у 2), подкожно-жировой клетчатки (у 4), желудочно-кишечного тракта (у 5) и скелетных мышц (у 1); сцинтиграфия миокарда (у 3); иммунохимический анализ крови и мочи (у всех); трепанобиопсия или стерильная пункция (у 5).

Все больные с AL были направлены для специализированного лечения в онкогематологические отделения. 2 из 3 пациентов с ATTRv начали патогенетическую терапию тафамидисом в течение одного месяца после установления диагноза.

Отбор и характеристика включенных в метаанализ выборок для AL и ATTRv представлены на рисунке 1 и в таблице 1. AL зарегистрирован у 32 из 1906 скринированных пациентов, что составило 1,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,66-3,52). Отмечена высокая гетерогенность исследований ($I^2 = 79,88\%$), однако публикационный сдвиг выявлен не был (рис. 2). Сравнение распространенности AL в российской выборке с данными других популяций не показало статистически значимых различий ($p = 0,14$).

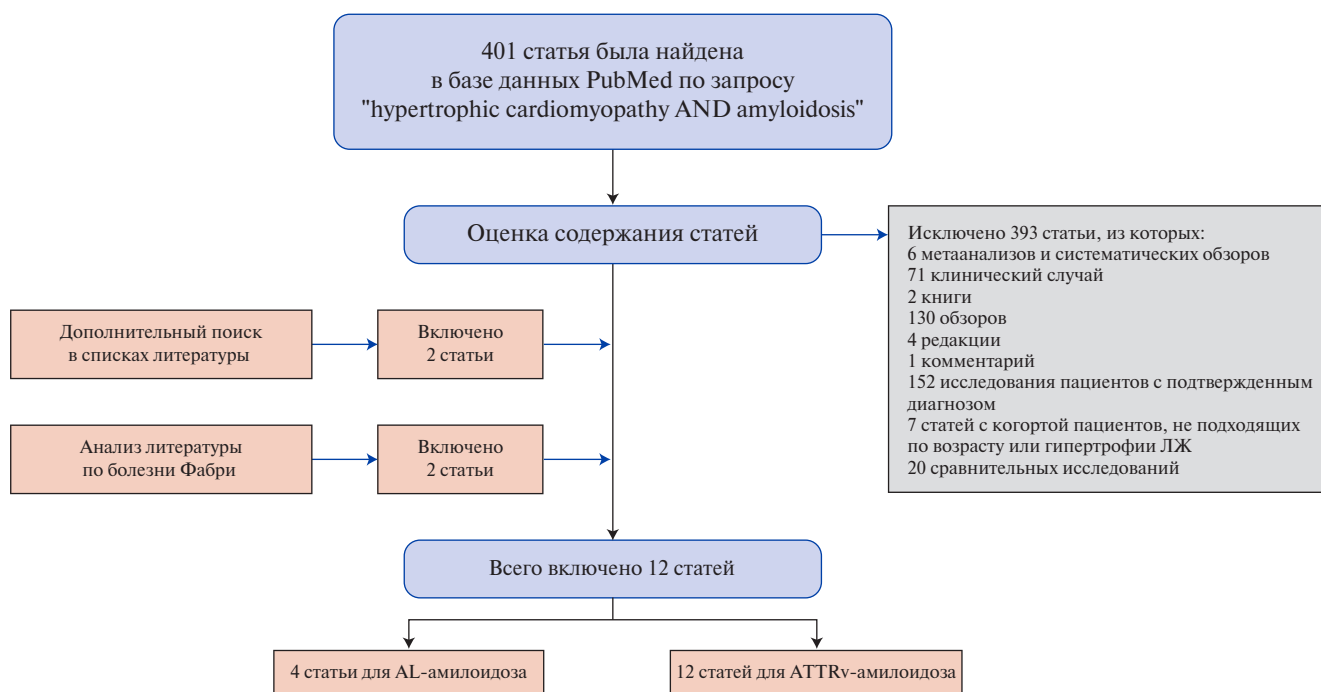


Рис. 1. Поиск публикаций для метаанализа частоты AL и ATTRv сердца среди взрослых больных с фенотипом ГКМП.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, AL — амилоидоз легких цепей, ATTR — транстиретиновый амилоидоз.

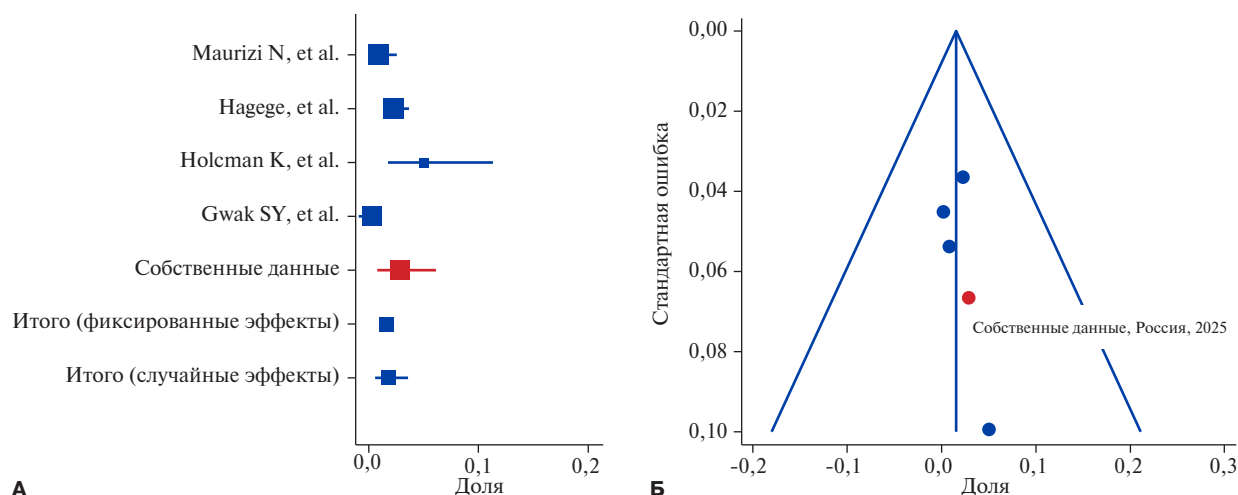


Рис. 2. Метаанализ частоты встречаемости AL среди взрослых больных с фенотипом ГКМП. Forest-plot (А) демонстрирует высокую гетерогенность включенных исследований; funnel-plot (Б) указывает на нахождение всех публикаций внутри ДИ.

ATTRv зарегистрирован у 73 из 5356 пациентов, что составило 1,2% (95% ДИ: 0,53-2,15). Гетерогенность исследований оказалась высокой ($I^2=86,03\%$), однако публикационный сдвиг выявлен не был (рис. 3). Частота ATTRv в российской когорте не отличалась от других исследований ($p=0,69$).

Болезнь Фабри

У 66-летнего пациента с обструктивной ГКМП после миоэпектомии выявлен патогенный вариант в гене *GLA* (p.N215S). Сниженная активность α -галактозидазы А (0,66 мкмоль/л/ч, норма >1,89) и повышенный уровень lyso-Gb3 (5,46 нг/мл, норма

≤2,1) в крови подтвердили болезнь Фабри. Гистология миокарда показала гипертрофию кардиомиоцитов с выраженной вакуолизацией. На ЭКГ присутствовал типичный признак — полная блокада правой ножки пучка Гиса. Системных проявлений не было. Ферментозаместительная терапия начата через 2 мес. Семейный скрининг выявил бессимптомное носительство патогенного варианта у дочери (поставлена под диспансерное наблюдение).

Отбор и характеристика включенных в метаанализ исследований для болезни Фабри представлены на рисунке 4 и в таблице 1. Болезнь Фабри зарегистрирована

Таблица 1

Публикации, включенные в метаанализ частоты AL, ATTRv и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП

Публикации	Размер выборки, n	Возраст, лет	Доля мужчин, %	Дополнительные критерии отбора	Доля AL, n (%)	Доля ATTRv, n (%)	Доля Фабри, n (%)	Подтверждение диагноза
Maurizi N, et al., Италия, 2020 [22]	343	60±13	58	≥40 лет, специализированный центр по амилоидозу	3 (0,9)	11 (3,2)	6 (1,7)	ДНК, ИМХ, биопсия, сцинтиграфия
Надеже А, et al., Франция, 2019 [23]	748	55±18	69	регистр ГКМП	17 (2,3)	26 (3,5)	9 (1,2)	ДНК
Holcman K, et al., Польша, 2024 [9]	100	60±14	67	нет	5 (5,0)	4 (4,0)	–	ДНК, ИМХ, биопсия, сцинтиграфия
Gwak SY, et al., Корея, 2024 [8]	492	50±15	71	исключали семейные верхушечные ГКМП; специализированный центр по болезни Фабри	1 (0,2)	3 (0,6)	27 (5,5)	ДНК, МРТ, энзимодиагностика
Lopes LR, et al., Великобритания, 2019 [11]	770	49±16	67	специализированный центр по кардиомиопатиям	–	1 (0,1)	–	ДНК, сцинтиграфия
Oktaay V, et al., Турция, 2023 [24]	392	50±16	68	многоцентровое исследование ГКМП	–	1 (0,3)	2 (0,5)	ДНК
Tran Vu MT, et al., Вьетнам, 2019 [25]	104	49±16	64	нет	–	0 (0)	1 (1,0)	ДНК
Jaaskelainen P, et al., Финляндия, 2019 [26]	382	53±14	62	нет	–	0 (0)	2 (0,5)	ДНК
Mazzarotto F, et al., Италия, 2018 [27]	613	46±19	63	специализированный центр по кардиомиопатиям	–	6 (1,0)	4 (0,7)	ДНК
Hoss S, et al., Канада, 2020 [28]	1343	нет данных	нет данных	специализированный центр по ГКМП	–	2/691 (0,3)	11/1148 (1,0)	ДНК, МРТ, энзимодиагностика
Nguyen K, et al., Франция, 2019 [29]	200	55	66	нет	–	1 (0,5)	1 (0,5)	ДНК, энзимодиагностика
Damy T, et al., Франция, 2016 [10]	298	62±12	74	специализированный центр по амилоидозу	–	15 (5,0)	–	ДНК, биопсия, сцинтиграфия
Savostyanov K, et al., Россия, 2022 [4]	1009	50	57	нет	–	–	4 (0,4)	ДНК, энзимодиагностика
Batman HA, et al., Турция, 2019 [19]	80	42±13	66	18-65 лет, необструктивная ГКМП	–	–	2 (2,5)	ДНК, энзимодиагностика
Azevedo O, et al., Португалия, 2020 [18]	780	66±14	60	исключение носителей варианта с эффектом основателя	–	–	7 (0,9)	ДНК, энзимодиагностика
Zemanek D, et al., Чехия, 2022 [30]	589	58±15	66	нет	–	–	6 (1,0)	ДНК, энзимодиагностика
Собственные данные, Россия, 2025	223	54±15	55	нет	6 (2,7)	3 (1,4)	1 (0,5)	ДНК, ИМХ, биопсия, сцинтиграфия, энзимодиагностика

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота (генетический анализ), ИМХ — иммунохимический анализ, МРТ — магнитно-резонансная томография, AL — амилоид легких цепей иммуноглобулинов, ATTRv — наследственный транстиретиновый амилоидоз.

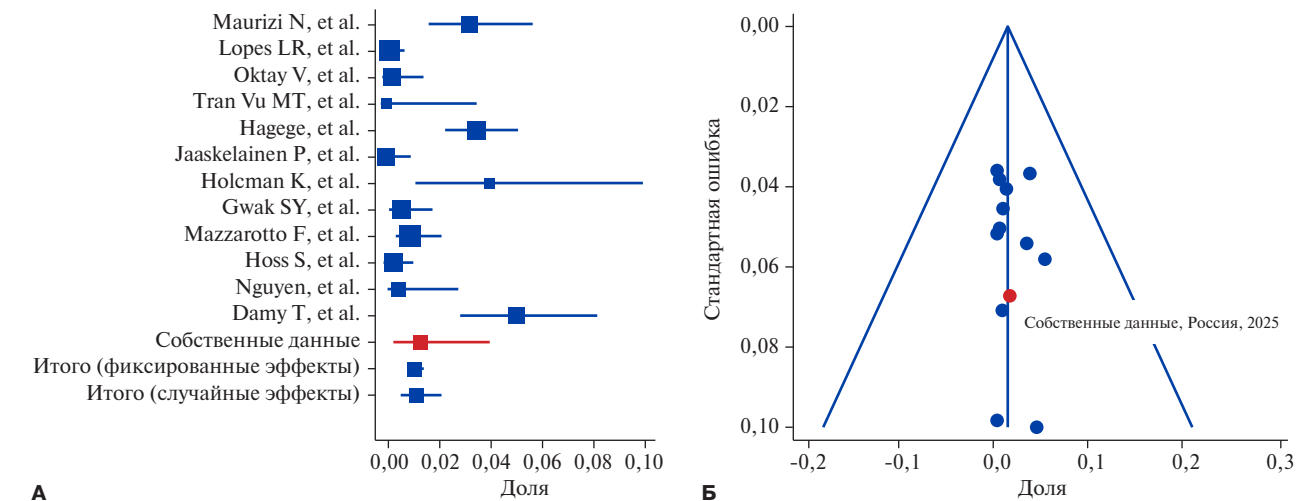


Рис. 3. Метаанализ частоты встречаемости ATTRv среди взрослых больных с фенотипом ГКМП. Forest-plot (**А**) демонстрирует высокую гетерогенность включенных исследований; funnel-plot (**Б**) указывает на нахождение всех публикаций внутри ДИ.

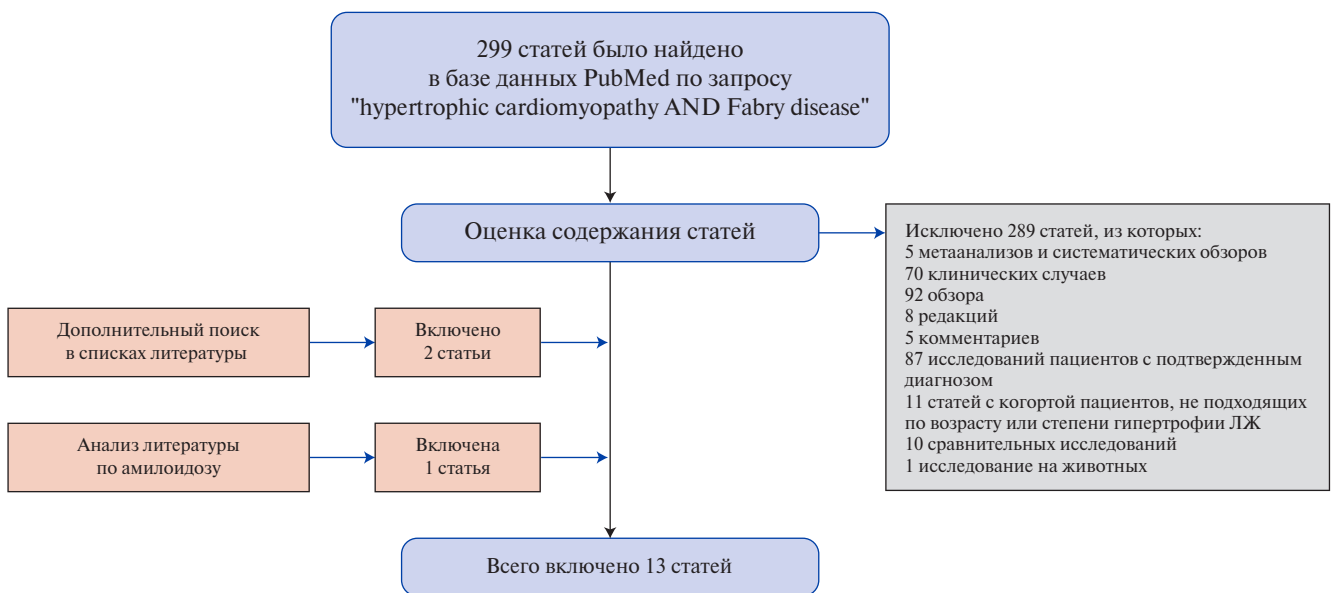


Рис. 4. Поиск публикаций для метаанализа частоты болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

у 1,2% (95% ДИ: 0,72-1,75) — у 83 из 7103 пациентов. Гетерогенность исследований оказалась высокой ($I^2=73,12\%$), признаков публикационного сдвига не выявлено (рис. 5). Сравнение нашей группы с данными метаанализа других исследований показало значимое различие ($p=0,018$). Однако после исключения специализированного по болезни Фабри центра [8], в котором распространенность фенокопии была равной 5,5%, статистических различий не наблюдали ($p=0,47$).

Обсуждение

В нашей выборке частота встречаемости AL и ATTRv составила 2,7% и 1,4%, соответственно, и оказалась сопоставима с данными других исследований. Мы проанализировали публикации, вошедшие в метаанализ,

в которых результаты отличались от средних значений. В исследовании Holcman K, et al. (2024) амилоидоз встречался чаще (5% AL, 4% ATTRv), что, вероятно, связано с широким применением биопсии сердца [9]. В работе Damy T, et al. (2016) частота ATTRv достигла 5%, что может быть объяснено высокой долей пациентов с симметричной гипертрофией ЛЖ, тяжелой сердечной недостаточностью и чернокожих, среди которых наблюдается высокая распространенность *TTR*-варианта p.V122I (V142I) [10]. В исследовании Lopes LP, et al. (2019), напротив, распространенность ATTRv составила всего 0,1%. Из 6 носителей редких вариантов в гене *TTR* (0,8%) амилоидоз сердца был подтвержден только у 1 пациента. Авторы подчеркивают необходимость клинического подтверждения диагно-

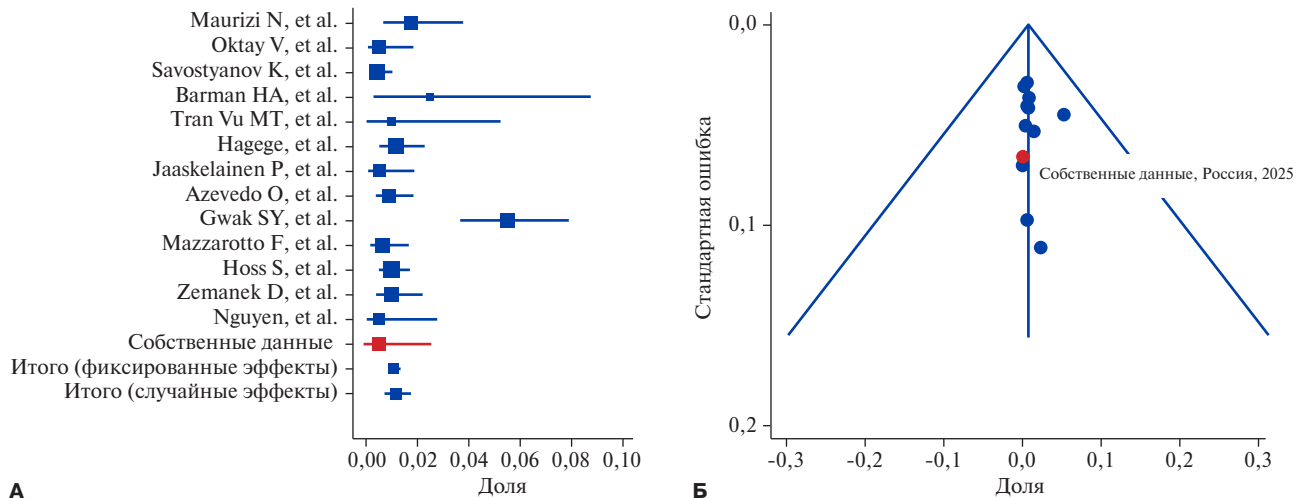


Рис. 5. Метаанализ частоты встречаемости болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП. Forest-plot (**А**) демонстрирует высокую гетерогенность включенных исследований; funnel-plot (**Б**) указывает на нахождение всех публикаций внутри ДИ.

за у носителей *TTR*-вариантов из-за неполной пенетрантности и возможного наличия других причин фенотипа, например, мутаций в саркомерных генах [11]. Следует учесть, что скintiграфия при некоторых *TTR*-вариантах дает ложноотрицательные результаты [12].

Мы не исключаем недооценку распространенности ненаследственной формы АТТР (АТТРwt), которая могла быть связана с отсутствием стандартизированной диагностики, в особенности в первые годы включения пациентов, и относительно молодым возрастом наших больных (54 года), в то время как АТТРwt-амилоидоз чаще дебютирует в старческом возрасте [13].

В метаанализе 2022г [14] частота амилоидоза у больных с фенотипом ГКМП составила 7%, включая 4,5% AL, что выше наших 1,8%. Очевидно, это обусловлено включением данных только из двух специализированных центров, в одном из которых включались пациенты 40 лет и старше. В метаанализе Antonopoulos AS, et al. (2022) было рассмотрено 4 исследования [15], частота АТТР варьировала от 2 до 15% в зависимости от дизайна исследования и экспертности центра. Из-за высокой гетерогенности усредненные значения не приводятся, поэтому сопоставить результаты с нашим метаанализом проблематично.

У 1 пациента с обструктивной ГКМП была выявлена болезнь Фабри с поздним дебютом и изолированным кардиальным фенотипом, характерным для обнаруженного патогенного варианта в гене *GLA*. Единственным "красным флагом" стала блокада правой ножки пучка Гиса, что подчеркивает диагностическое значение ЭКГ [16]. Более половины больных с гипертрофией ЛЖ при болезни Фабри имеют асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки, 10% нуждаются в хирургическом лечении обструкции, и четверть не имеют внесердечных проявлений [17], что увеличивает схожесть этой фенокопии с саркомерной ГКМП и затрудняет ее диа-

гностику только на основании клинических признаков. В 2 российских исследованиях, нашем и Savostyanov K, et al. (2022) [4], скрининг проводился в неспециализированных учреждениях, что объясняет низкую (0,4–0,5%), по сравнению со средними данными, частоту заболевания. В то же время в исследовании Gwak SY, et al. распространенность в 5,5% очевидно связана с экспертностью центра [8]. Распространенность также зависела от региона проживания, где могут встречаться варианты с эффектом основателя [18] и от возраста пациентов (чем моложе когорта, тем выше вероятность выявления болезни Фабри) [19].

В метаанализе 26 исследований (>10000 пациентов) частота болезни Фабри среди больных с ГКМП или неясной гипертрофией ЛЖ ($\geq 1,3$ см) после переоценки патогенности вариантов в гене *GLA* по критериям ACMG снизилась с 1,4% до 1,2% [20]. В другом метаанализе (16 исследований, 5491 пациент) частота составила 0,9% и не различалась у мужчин и женщин [21]. В нашем метаанализе частота болезни Фабри среди пациентов с ГКМП составила 1,2% (0,9% без учета данных Gwak SY, et al.), что сопоставимо с ранее опубликованными результатами и очевидно отражает истинную распространенность этой фенокопии.

Ограничения исследования включают небольшую собственную когорту и отсутствие в некоторых публикациях данных о методах верификации диагноза фенокопий, что могло привести к завышению их распространенности.

Заключение

Фенокопии составляют существенную долю в спектре причин развития фенотипа ГКМП у взрослых. Результаты метаанализа, охватывающего данные из разных регионов мира, включая Россию, можно считать репрезентативными. Повышенная клиническая

настороженность в сочетании с обязательным проведением генетического тестирования могут способствовать повышению выявляемости редких заболеваний, маскирующихся под ГКМП.

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

Литература/References

1. Bokeria IA, Shlyakhto EV, Gabrusenko SA, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):6387. (In Russ.) Бокерия Л.А., Шляхто Е.В., Габрусенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6387. doi:10.15829/1560-4071-2025-6387. EDN: BUUCJT.
2. Blagova OV, Zaklyazminskaya EV, Kogan EA, et al. Syndrome of Primary Myocardial Hypertrophy: Clinical and Morphological, Genetic Diagnostics and Comparison of Sarcomeric Variants of Cardiomyopathy and its Phenocopy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):484-94. (In Russ.) Благова О.В., Заклязьминская Е.В., Коган Е.А. и др. Синдром первичной гипертрофии миокарда: клинко-морфологическая, генетическая диагностика и сопоставление саркомерных вариантов кардиомиопатии и ее фенокопии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):484-94. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-484-494. EDN: RUXARV.
3. Nasonova SN, Zhiron IV, Shoshina AA, et al. Cardiac amyloidosis expert center: current status and prospects. Terapevticheskiy arkhiv. 2024;96(4):321-9. (In Russ.) Насонова С.Н., Жирон И.В., Шошина А.А. и др. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. Терапевтический архив. 2024;96(4):321-9. doi:10.26442/00403660.2024.04.202677.
4. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, et al. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):199. doi:10.1186/s13023-022-02319-4.
5. Chumakova OS, Baklanova TN, Milovanova NV, Zateyshchikov DA. Hypertrophic Cardiomyopathy in Underrepresented Populations: Clinical and Genetic Landscape Based on a Russian Single-Center Cohort Study. Genes (Basel). 2023;14:2042. doi:10.3390/genes14112042.
6. Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Clin Pharmacol Therapy. 2020;29(1):13-24. (In Russ.) Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(1):13-24. doi:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
7. Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. JAMA Surg. 2021;156(8):787-8. doi:10.1001/jamasurg.2021.0522.
8. Gwak SY, Seo J, Seo GH, et al. Role of Genetic Testing in Diagnosis and Prognosis Prediction in Hypertrophic Cardiomyopathy in Korea. J Korean Med Sci. 2024;39(50):e313. doi:10.3346/jkms.2024.39.e313.
9. Holcman K, Kostkiewicz M, Szot W, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with unexplained increased left ventricular wall thickness. Int J Cardiovasc Imaging. 2024;40(8):1693-703. doi:10.1007/s10554-024-03158-z.
10. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J. 2016;37(23):1826-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv583.
11. Lopes LR, Futema M, Akhtar MM, et al. Prevalence of TTR variants detected by whole-exome sequencing in hypertrophic cardiomyopathy. Amyloid. 2019;26(4):243-7. doi:10.1080/13506129.2019.1665996.
12. Rahim MA, Jani V, Gupta V, et al. High rate of false negative 99mTc-pyrophosphate scintigraphy scans in patients with Leu58His transthyretin amyloid cardiomyopathy. Amyloid. 2025;23:1-3. doi:10.1080/13506129.2025.2493688.
13. Polyakova AA, Semernin EN, Sitnikova MYu, et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of elderly patients with chronic heart failure and long-livers. Kardiologiya. 2018;58(25):12-8. (In Russ.) Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю. и др. Транстретининовый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. Кардиология. 2018;58(25):12-8. doi:10.18087/cardio.2390.
14. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. Eur J Heart Fail. 2022;24(12):2342-51. doi:10.1002/ehf.2532.
15. Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2022;24(9):1677-96. doi:10.1002/ehf.2589.
16. Chumakova OS, Isaeva MYu, Koroleva OS, et al. The role of electrocardiography in diagnosing cardiomyopathies and athlete's heart. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4023. (In Russ.) Чумакова О.С., Исаева М.Ю., Королева О.С. и др. Место электрокардиографии в диагностике кардиомиопатий и спортивного сердца. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3S):4023. doi:10.15829/1560-4071-2020-4023. EDN: NRZSRT.
17. Moiseev SV, Tao EA, Moiseev AS, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(1):36-41. (In Russ.) Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(1):36-41. doi:10.32756/0869-5490-2023-1-36-41.
18. Azevedo O, Marques N, Reis L, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? Am Heart J. 2020;226:114-26. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.006.
19. Barman HA, İkitimur B, Kılıçkiran Avcı B, et al. The Prevalence of Fabry Disease Among Turkish Patients with Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from a Screening Study. Balkan Med J. 2019;36(6):354-8. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2019.5.125.
20. Monda E, Diana G, Graziani F, et al. Impact of GLA Variant Classification on the Estimated Prevalence of Fabry Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Screening Studies. Circ Genom Precis Med. 2023;16(6):e004252. doi:10.1161/CIRCGEN.123.004252.
21. Doherty D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018;55(4):261-8. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105080.
22. 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;300:191-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.051.
23. Hagège A, Puscas T, El Hachmi M, et al. The French hypertrophic cardiomyopathy gene register: A systematic large gene screening for hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2024;417:132542. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132542.
24. Oktay V, Tüfekçioglu O, Yılmaz DÇ, et al. The Definition of Sarcomeric and Non-Sarcomeric Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients: A Multicenter Diagnostic Study Across Türkiye. Anatol J Cardiol. 2023;27(11):628-38. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2023.2805.
25. Tran Vu MT, Nguyen TV, Huynh NV, et al. Presence of Hypertrophic Cardiomyopathy Related Gene Mutations and Clinical Manifestations in Vietnamese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J. 2019;83(9):1908-16. doi:10.1253/circj.CJ-19-0190.
26. Jääskeläinen P, Vangipurapu J, Raivo J, et al. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2019;6(2):436-45. doi:10.1002/ehf2.12420.
27. Mazzarotto F, Girolami F, Boschi B, et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: the experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. Genet Med. 2019;21(2):284-92. doi:10.1038/s41436-018-0046-0.
28. Hoss S, Habib M, Silver J, et al. Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics: Yield and Clinical Significance. Circ Genom Precis Med. 2020;13(2):e002748. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002748.
29. Nguyen K, Roche S, Donal E, et al. Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2019;12(5):e002500. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002500.
30. Zemánek D, Januška J, Honěk T, et al. Nationwide screening of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Czech Republic. ESC Heart Fail. 2022;9(6):4160-6. doi:10.1002/ehf2.14135.

Адреса организаций авторов: ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 ДЗМ, ул. Волынская, д. 7, Москва, 119620, Россия; ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Москва, 121359, Россия; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Госпитальная пл., д. 2, Москва, 111020, Россия.

Addresses of the authors' institutions: City Clinical Hospital № 17, Moscow Health Department, 7 Volynskaya St., Moscow, 119620, Russia; Central State Medical Academy, Marshal Timoshenko St., 19, building 1A, Moscow, 121359, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; Bauman City Clinical Hospital № 29, Hospital Square, 2, Moscow, 111020, Russia.