

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Лутوخина Ю.А., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Саркисова Н.Д., Коган Е.А., Рамеев В.В.

AL-АМИЛОИДОЗ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ОСТРЫМ НЕТИПИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Появление эффективной терапии AL-амилоидоза с поражением сердца ставит перед специалистом задачу комплексной оценки риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и ее профилактики. К этой проблеме следует подходить индивидуально и рассматривать возможность имплантации ИКД пациентам с желудочковыми нарушениями ритма: частой экстрасистолой и неустойчивой желудочковой тахикардией. При развитии нарушений ритма и проводимости у больных с амилоидозом следует иметь в виду возможность присоединения миокардита, а у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, — ее возможную роль в индукции как постковидного миокардита, так и собственно амилоидоза.

Ключевые слова: AL-амилоидоз; амилоидоз сердца; нарушения проводимости; желудочковая экстрасистолия; желудочковая тахикардия; миокардит; новая коронавирусная инфекция; внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Лутوخина Ю.А., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Саркисова Н.Д., Коган Е.А., Рамеев В.В. AL-амилоидоз после коронавирусной инфекции с острым нетипичным поражением сердца. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):69–79.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-69-79>

Для корреспонденции: Лутوخина Юлия Александровна — e-mail: lebedeva12@gmail.com

Yulia A. Lutokhina, Olga V. Blagova, Dilyara Kh. Ainetdinova, Natalia D. Sarkisova, Evgeniya A. Kogan, Vilen V. Rameev

AL-AMYLOIDOSIS AFTER CORONAVIRUS INFECTION WITH ACUTE ATYPICAL HEART INJURY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

The emergence of effective therapy for AL amyloidosis with cardiac involvement raises the challenge of a comprehensive assessment of the risk of SCD and its prevention. This problem should be approached individually and the possibility of ICD implantation should be considered in patients with ventricular arrhythmias: frequent extrasystoles and unstable ventricular tachycardia. With the development of rhythm and conduction disturbances in patients with amyloidosis, one should keep in mind the possibility of myocarditis, and in patients who have suffered a new coronavirus infection, its possible role in the induction of both post-Covid myocarditis and amyloidosis itself.

Key words: AL-amyloidosis; cardiac amyloidosis; conduction abnormalities; premature ventricular contractions; ventricular tachycardia; myocarditis; COVID-19; sudden cardiac death.

For citation: Lutokhina Yu.A., Blagova O.V., Ainetdinova D.Kh., Sarkisova N.D., Kogan E.A., Rameev V.V. AL-amyloidosis after coronavirus infection with acute atypical heart injury. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):69–79.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-69-79>

For correspondence: Yulia A. Lutokhina — e-mail: lebedeva12@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.07.2023
Accepted 26.09.2023

AL-амилоидоз, который осложняет течение лимфо-плазмноклеточных дискразий, в т.ч. миеломной болезни и болезни Вальденстрема, является наиболее частым вариантом амилоидоза у пациентов с поражением сердца, на его долю приходится 67% [1]. При AL-амилоидозе белком-предшественником являются легкие цепи иммуноглобулинов.

Поражение сердца редко протекает изолированно (примерно у 5% больных), обычно имеются другие системные проявления заболевания: неврологическая симптоматика

(полинейропатия, атрофия мышц, синдром карпального канала, двигательные расстройства), поражение почек (протеинурия вплоть до нефротического синдрома, почечная недостаточность), печени (гепатомегалия, холестатический синдром), мышц (псевдогипертрофия и макроглоссия за счет отложения аномального белка в миофибриллах), также иногда встречаются кожные изменения в виде амилоидных бляшек и периорбитальной пурпуры [2].

При AL-амилоидозе поражение сердца имеет комплексный характер и обусловлено непосредственным

отложением амилоидных масс, а также прямым токсическим воздействием легких цепей иммуноглобулинов на миокард [3]. Последнее может приводить к развитию вторичного повреждения миокарда воспалительной природы. Типичным для поражения сердца является сочетание диффузной гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции по рестриктивному типу с дилатацией предсердий, а также присоединение систолической дисфункции (обычно без выраженной дилатации левого желудочка); встречается также экссудативный перикардит с небольшим объемом выпота. В клинике это проявляется прогрессирующей сердечной недостаточностью, а также различными нарушениями проводимости и ритма, в том числе желудочковыми, приводящими к внезапной сердечной смерти (ВСС).

Обязательным стандартным методом диагностики амилоидоза остается морфологическая верификация (обнаружение амилоида в тканях). В последние годы появилась возможность количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и в моче, в связи с чем диагноз AL-амилоидоза стал ставиться чаще. Однако выявление белка-предшественника не отменяет необходимости проведения биопсии тканей.

Несмотря на яркие клинические проявления и современные диагностические возможности, диагноз AL-амилоидоза по-прежнему вызывает трудности у клиницистов. При этом своевременная диагностика и быстрое начало специфической терапии AL-амилоидоза имеют большое значение, так как заболевание имеет прогрессирующий характер и крайне неблагоприятный прогноз при отсутствии лечения, в отличие от TTR-амилоидоза [4].

В представленном клиническом наблюдении отражены этапы дифференциальной диагностики при по-

становке диагноза AL-амилоидоза с поражением сердца, протекавшего очень нетипично: с острым началом и ассоциированного с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, что потребовало включения в круг дифференциальной диагностики миокардита, а также рассмотрения возможной провоцирующей роли данной инфекции в развитии и прогрессировании амилоидоза. Особенного обсуждения заслуживает фатальное осложнение заболевания, подходы к профилактике которого при амилоидозе разработаны недостаточно.

Пациент Б., 61 год, госпитализирован в отделение кардиологии факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова (ФТК) 27.09.2022 г. с жалобами на одышку при небольших нагрузках и в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей и мошонки, увеличение живота в объеме, прибавку в весе до 6 кг за 1,5 года при одновременном похудении мышц (рис. 1).

Считал себя здоровым человеком, к врачам не обращался. Занимался установкой пластиковых окон, что связано со значительными физическими нагрузками. Около 8 лет назад прооперирован по поводу острого аппендицита, осложнившегося развитием перитонита. В ноябре 2021 г. перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме (субфебрильная температура, аносмия, отрицательная ПЦР при исследовании назофарингеального мазка с последующим повышением титра антител класса IgG к SARS-CoV-2). В конце января 2022 г. появились общая слабость и снижение ЧСС до 40 уд/мин. На ЭКГ от 25 января трепетание предсердий с паузами до 1,6 с, преходящая АВ-блокада III степени, от марта и далее — полная поперечная блокада (рис. 2).

Принимал мочегонные препараты, аспирин, назначенные по месту жительства, без эффекта; постепенно

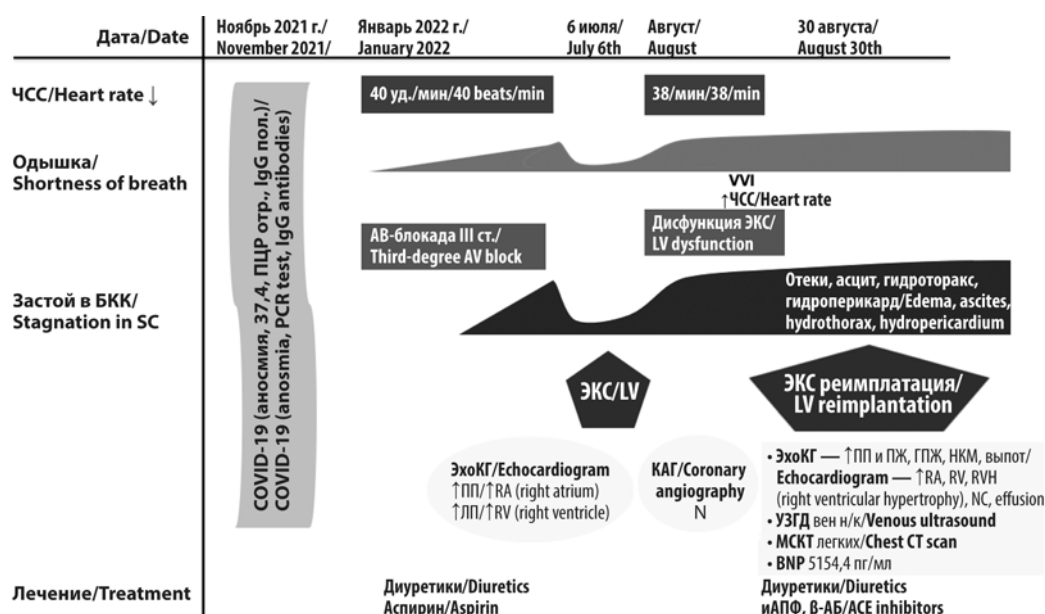


Рис. 1. Анамнез заболевания (АВ — атриовентрикулярная; БКК — большой круг кровообращения; КАГ — коронароангиография; ЛП — левое предсердие; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПП — правое предсердие; УЗДГ — ультразвуковая доплерография; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭхоКГ — эхокардиография)

Fig. 1. Disease history (AV — atrioventricular; BCC — systemic circulation; CAG — coronary angiography; LA — left atrium; MSCT — multislice computed tomography; RA — right atrium; UZDG — ultrasound Dopplerography; HR — heart rate; EchoCG — echocardiography)

нарастала одышка. К лету появились отеки, увеличение живота в объеме; 6 июля был имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор (ЭКС) Apollo DR, тогда же проведены коронароангиография (коронарные артерии интактны) и эхокардиография (ЭхоКГ), при которой отмечена лишь умеренная дилатация обоих предсердий. На протяжении месяца отмечено существенное уменьшение застойных явлений по большому кругу, однако в августе вновь зафиксирована брадикардия 38 уд/мин, нарастание сердечной недостаточности. В ГКБ №31 выявлена дисфункция ЭКС (дислокация предсердного электрода?), осуществлена коррекция параметров: ЭКС переведен в режим VVI с ЧСС 80/мин (рис. 3), однако на этом фоне явления застоя по большому кругу прогрессировали. Обратился в МОНИКИ, где выполнена реимплантация ЭКС с заменой электродов. Тогда же проведены ЭхоКГ (дилатация правых отделов,

гипертрофия правого желудочка (ПЖ), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 61%), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей — данных за тромбоз не получено, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких с контрастированием — данных за тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) не получено, уровень NT-proBNP составил 5154,4 пг/мл. Для уточнения природы асцита направлен к гастроэнтерологу. Данных за патологию печени не получено. С января 2021 г. прибавил в весе 6 кг, несмотря на сниженный аппетит. Сохранились асцит, выраженные отеки ног, области мошонки. Госпитализирован в отделение кардиологии ФТК.

При поступлении в ФТК состояние средней тяжести. Рост 175 см. Вес 85 кг. ИМТ 27,76 кг/м². Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы смуглые, сухие, онихомикоз кистей и стоп. Отеки голеней и стоп. Перифериче-

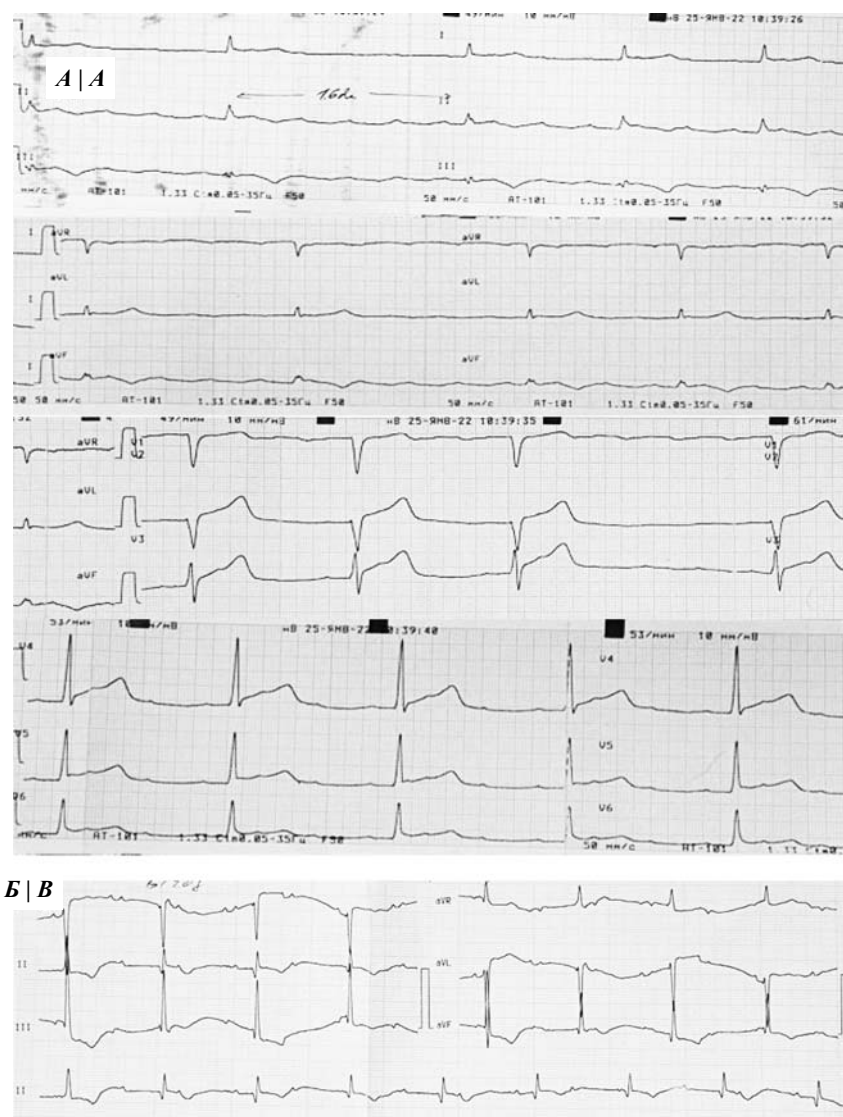


Рис. 2. ЭКГ пациента до имплантации электрокардиостимулятора: А — ЭКГ от 25.01.2022, скорость записи 50 мм/с, трепетание предсердий с ЧСС 48/мин, паузы до 1,6 с, преходящая АВ-блокада III степени; Б — ЭКГ по Lewis (S5) от марта 2022 г., скорость записи 25 мм/с, АВ-блокада III степени, ЧСС 52 уд/мин (пояснения в тексте)

Fig. 2. Patient's ECG before implantation of the pacemaker: A — ECG from 25.01.2022, recording speed 50 mm/s, atrial fibrillation with HR 48/min, pauses up to 1.6 s, transient third-degree AV block; B — ECG by Lewis (S5) from March 2022, recording speed 25 mm/s, third-degree AV block, HR 52/min (explanations in the text)

ские лимфоузлы не увеличены. Подкожные вены верхних конечностей, туловища расширены. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. ЧДД 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 75/мин, ритм правильный, АД 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, не изменен. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 6 см. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

В общем анализе крови нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 106 г/л), СОЭ 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровень креатинина соответствует СКФ_{CKD-EPI} 63 мл/мин/1,73 м², электролиты, глюкоза, трансаминазы в пределах референсных значений, мочевиная кислота 419 мкмоль/л, обращало на себя внимание повышение ГГТ до 314 ЕД/л, что было расценено как проявление холестаза на фоне застойных явлений по большому кругу кровообращения. ТТГ без отклонений от нормы — данных за гипотиреоз не получено. При электрофорезе белков — воспалительная диспротеинемия, гипогаммаглобулинемия: альбумин 62,1% (N 55–55%); α_1 -глобулин 7,1% (N 2,9–4,9%); α_2 -глобулин 13,4% (N 7,1–11,8%); β -глобулин 11% (N 7,9–13,7%); γ -глобулин 6,6% (N 11,1–18,8%). С учетом дебюта заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции и относительно быстрого прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, был выполнен анализ крови на антикардиальные антитела,

которые отказались в пределах нормальных значений, что снижало вероятность миокардита, однако полностью не исключало его наличие. В общем и суточном анализе мочи отклонений от нормы, в том числе протеинурии, не выявлено.

На ЭКГ (рис. 4) при поступлении ритм ЭКС в режиме двухкамерной стимуляции. Обращало на себя внимание отсутствие зубцов *P* после предсердных спайков. При рентгенографии грудной клетки данных за дислокацию электродов не получено, отмечались лишь косвенные признаки застоя в малом круге кровообращения. При проверке системы ЭКС собственный ритм в предсердиях отсутствовал в том числе на фоне полной отмены β -блокаторов, что было расценено как синдром «немного» предсердия.

При ЭхоКГ (рис. 5) ЛЖ не расширен, межжелудочковая перегородка и задняя стенка в верхней трети утолщены до 14 и 16 мм соответственно, фракция выброса ЛЖ 56%, диастолическая функция ЛЖ нарушена (E: 94 см/с. Emed: 6,9 см/с. E/Emed: 13,6. Elat: 8,2 см/с. 11,5 см/с. E/Elat: 12,5). Размер правого желудочка (ПЖ) на верхней границе нормы, его стенка утолщена до 6 мм. Отмечена дилатация обоих предсердий (левого — до 105 мл, правого — до 97 мл). Систолическое давление в легочной артерии 50 мм рт. ст., нижняя полая вена расширена до 2,6 см, на вдохе не спадается. Выявлены повышенная трабекулярность ЛЖ, что требовало исключения некомпактного миокарда, а также повышенная зернистость миокарда ЛЖ, слоистость его



Рис. 3. ЭКГ пациента, зарегистрированная после переключения электрокардиостимулятора в режим VVI и увеличения базовой ЧСС до 80 уд/мин

Fig. 3. Patient's ECG recorded after switching the pacemaker to VVI mode and increasing the base HR to 80/min

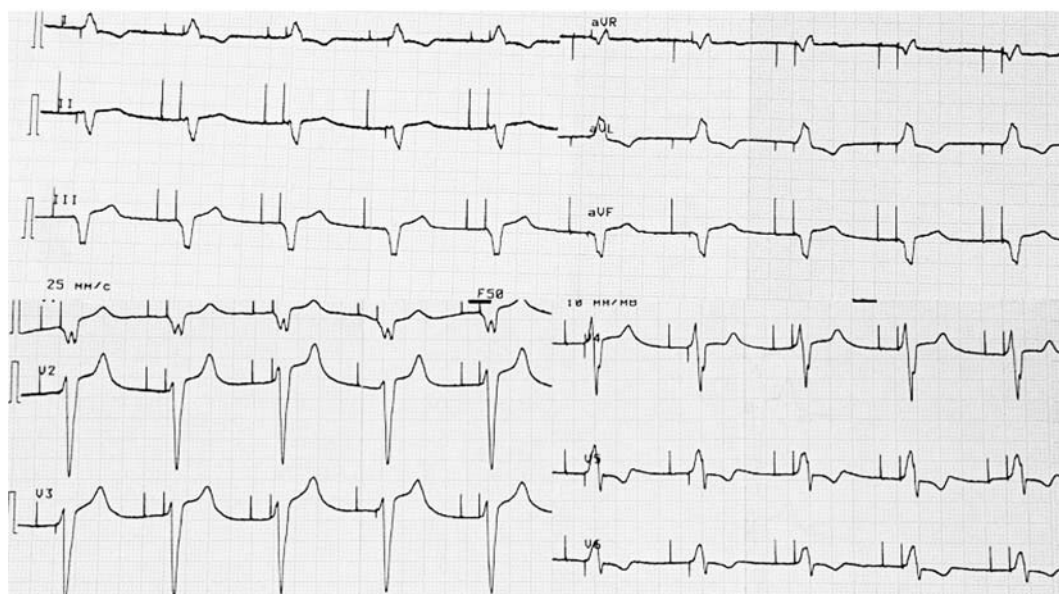


Рис. 4. ЭКГ пациента при поступлении к ФТК (пояснения в тексте)

Fig. 4. Patient's ECG upon admission to the Cardiology Department (explanations in the text)

в М-режиме, что не позволяло исключить амилоидоз или другую болезнь накопления.

При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру средняя ЧСС днем составила 65 уд/мин, ночью 58 уд/мин, зарегистрировано 16 935 политопных желудочковых экстрасистол, 46 триплетов и 2 короткие (до 6 QRS) пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ) с ЧСС до 130 уд/мин, в связи с чем было начато насыщение амиодароном.

Проведена МСКТ сердца и брюшной полости (рис. 6). Данных за некомпактный миокард, стенозы коронарных артерий не получено, подтверждена гипертрофия миокарда ЛЖ в базальных отделах. Признаков тромбоза, сдавления верхней и нижней полой вены, которые могли бы привести к застою по большому кругу кровообращения, не выявлено. Описаны признаки значительной гепатомегалии, асцита и желчнокаменной болезни.

Далее был получен результат иммуногистохимического исследования белков сыворотки крови и мочи: методом количественного определения свободных легких цепей (СЛЦ) выявлено увеличение СЛЦ-к-типа до 197 мг/л сыворотки крови, концентрация которых в 37,8 раза превышала концентрацию λ -СЛЦ и указывала на наличие клона плазматических клеток, монотипичного по κ -СЛЦ. Тем не менее по причине олигосекреторности клон не дифференцировался на электрофореграмме крови, фильтровался в мочу и формировал двойной следовой М-градиент в γ -зоне только при иммунофиксации мочи в виде белка Бенс-Джонса κ . Электрофорез крови демонстрировал наличие гипогаммаглобулинемии, признаки выраженной воспалительной диспротеинемии. Несмотря на олигосекреторность, пролиферирующий клон проявлял себя также повышением содержания β_2 -микроглобулина в сыворотке.

Сочетание типичного утолщения стенок миокарда и рестриктивной диастолической дисфункции с моноклональной гаммапатией у пациента без предшествую-

щего длительного заболевания сердца позволило предположить диагноз AL-амилоидоза. Для верификации отложения амилоида в тканях выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки и слизистой прямой кишки. Во всех препаратах обнаружено отложение гомогенных амилоидных масс, дающих двойное лучепреломление с яблочно-зеленым оттенком (рис. 7, см. 4-ю стр. обложки). Таким образом, диагноз AL-амилоидоза не вызывал сомнений.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: 1. Первичный AL-амилоидоз с поражением сердца (рестриктивно-гипертрофический фенотип), печени (?). Моноклональная секрция (легкие цепи иммуноглобулинов κ 197 мг/л, κ/λ — СЛЦ 37,8, белок Бенс-Джонса κ в моче). 2. Хронический постковидный миокардит? Новая коронавирусная инфекция от ноября 2021 г., сероконверсия. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени повышения АД, риск 4. Повышенная трабекулярность левого желудочка. Осложнения: нарушения ритма и проводимости сердца: атриовентрикулярная блокада III ст., пароксизмальная форма мерцания-трепетания предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия. Имплантация ЭКС Apollo DR от 06.07.2022. Дисфункция предсердного электрода. Реимплантация электродов от 30.08.2022. Среднетяжелая легочная гипертензия. Относительная недостаточность трикуспидального клапана I–II степени. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, 3-го ФК по NYHA: периферические отеки, двусторонний гидроторакс, асцит. Синдром внутривенного холестаза.

Проводилась массивная диуретическая (фуросемид 120–240 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, ацетазоламид 250 мг/сут 3/3), кардиотропная (эналаприл 10 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут), антиаритмическая (амиодарон 600 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут)

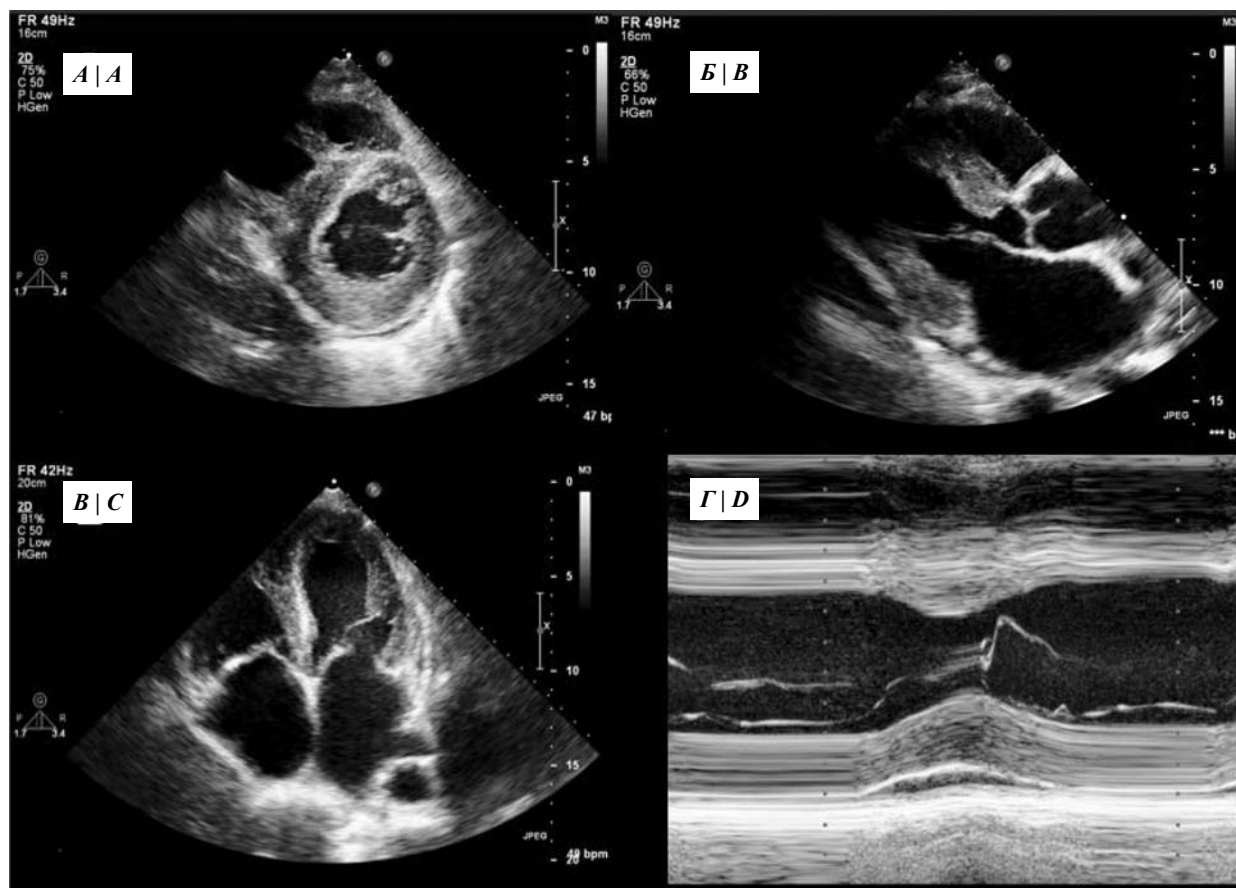


Рис. 5. Эхокардиография пациента:

А — парастеральный доступ по короткой оси (диффузная гипертрофия и неоднородность стенок ЛЖ); Б — парастеральный доступ по длинной оси (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия); В — апикальный доступ (расширение предсердий при нормальных размерах желудочков); Г — М-режим (утолщение и слоистость миокарда ЛЖ) (пояснения в тексте)

Fig. 5. Patient's echocardiography:

А — parasternal short-axis view (diffuse hypertrophy and wall inhomogeneity of the LV); Б — parasternal long-axis view (LV hypertrophy, left atrial dilation); В — apical view (atrial enlargement with normal ventricular sizes); Д — М-mode (LV myocardial thickening and layering) (explanations in the text)

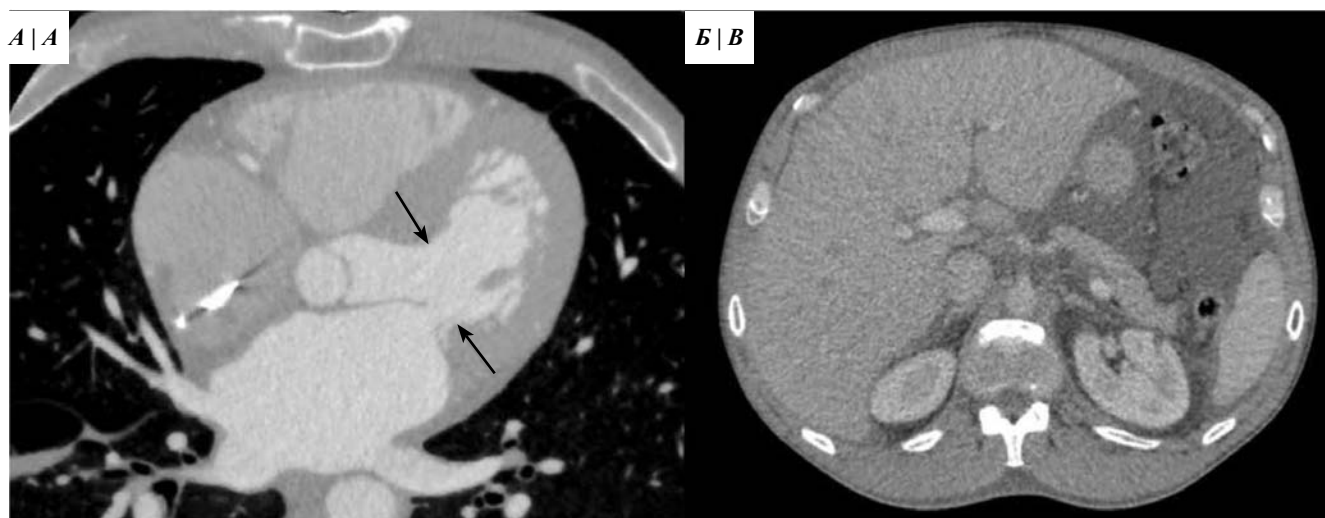


Рис. 6. Мультиспиральная томография сердца (МСКТ) с контрастированием:

А — МСКТ сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ в базальных отделах, стрелки); Б — МСКТ брюшной полости (гепатомегалия) (пояснения в тексте)

Fig. 6. Multislice computed tomography (MSCT) of the heart with contrast:

А — MSCT of the heart (LV myocardial hypertrophy in basal segments, arrows); Б — MSCT of the abdominal cavity (hepatomegaly) (explanations in the text)

и антикоагулянтная терапия (дабигатран 300 мг/сут) с учетом пароксизмов трепетания предсердий в анамнезе и синдрома немного предсердия. Также назначались препараты урсодезоксихолиевой кислоты и гастропротекторы.

В результате проводимого лечения отмечено значительное уменьшение застойных явлений: вес пациента уменьшился на 10 кг, практически полностью регрессировали отеки ног, мошонки, заметно уменьшился в размерах живот. В анализах крови отмечена положительная динамика в виде снижения NT-proBNP до 413 пг/мл. Также для оценки прогноза было выполнено определение тропонина Т, который составил 54,6 нг/л. В общем анализе крови при выписке сохранялась нормохромная анемия легкой степени (вероятно, анемия хронических заболеваний в рамках амилоидоза), в биохимическом анализе крови, несмотря на уменьшение застойных явлений по большому кругу кровообращения, отмечалось нарастание холестаза, что позволило расценить повышение ГГТ и щелочной фосфатазы как проявление поражения печени при AL-амилоидозе.

Пациент был направлен в клинику им. Е.М. Тареева для проведения антиплазматической терапии с целью элиминации амилоидогенного клона плазматических клеток. У пациента из CRAB-критериев множественной миеломы (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, очаги остеолитического поражения) имелась только незначительная анемия, поднятие β_2 -микроглобулина не превышало 3,5 мг/л, альбумин оставался в норме. Таким образом, с точки зрения опухолевой прогрессии пациент не подлежал лечению, показанием к началу лечения был прогрессирующий амилоидоз с преимущественным поражением сердца.

После прохождения двух курсов специфической терапии по схеме бортезомиб–циклофосфан–дексаметазон пациент чувствовал себя относительно удовлетворительно — одышка не нарастала, но рецидивировали отеки ног, с трудом поддавались контролю асцит и гидроторакс, несмотря на массивную диуретическую терапию. 16.12.2022, находясь дома, внезапно умер. По результатам вскрытия смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности, данных за инсульт не получено.

Обсуждение

Описанный клинический случай имеет целый ряд особенностей. Во-первых, дебют заболевания развился после новой коронавирусной инфекции, которая может рассматриваться и как причина возможного постковидного миокардита, усугубившего течение заболевания, и как триггер амилоидогенеза. Во-вторых, тяжелые нарушения проводимости как первое проявление болезни не очень характерны для амилоидоза в целом, хотя описаны, как и развитие электромеханической диссоциации, с неадекватным ответом на постоянную кардиостимуляцию. В-третьих, на первый план в картине болезни выходила тяжелая правожелудочковая недостаточность (отеки и асцит) в отсутствие систолической дисфункции

ЛЖ, что создавало трудности в определении природы ХСН и требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями печени, тромбозом воротной вены. И, наконец, несмотря на относительно невысокие уровни NT-proBNP и тропонина Т, которые можно было расценить как предикторы относительно благоприятного прогноза [5], пациент внезапно умер, не имея общепринятых для больных с кардиомиопатиями факторов риска внезапной сердечной смерти.

На сегодняшний день в литературе появилось достаточно много сведений об амилоидогенных свойствах новой коронавирусной инфекции [6]. Практически не вызывает сомнений связь COVID-19 с повышенным риском развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, в основе которой лежит отложение в головном мозге β -амилоида [7]. Показано, что запускать процесс амилоидогенеза способны S-, E- и N-белки вируса SARS-CoV-2. Группой российских ученых продемонстрировано, что штамм Омикрон, которым, скорее всего, был инфицирован наш пациент, обладает большими амилоидогенными свойствами, чем его предшественники, поскольку в области его S-белка две из восьми амилоидогенных областей существенно длиннее, нежели чем у других штаммов [8]. Развитие AL-амилоидоза не связано с непосредственной амилоидогенностью белковых фрагментов самого вируса, коронавирусная инфекция могла быть триггером для развития AL-амилоидоза у обсуждаемого больного через типичную для многих вирусных инфекций стимуляцию хромосомных перестроек в плазматических клетках.

Обращает на себя внимание быстрое прогрессирование заболевания с развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности, выраженность которой в полной мере не объясняют ни полная поперечная блокада, ни амилоидоз. Такое течение может быть обусловлено присоединением миокардита, который, по всей видимости, имел смешанную природу: SARS-CoV-2-ассоциированный миокардит [9] в сочетании с вторичным воспалением в миокарде на фоне токсического эффекта СЛЦ. В литературе имеются как единичные работы, показавшие высокую частоту воспаления в миокарде (48%) у больных с AL-амилоидозом и неблагоприятное прогностическое значение такого воспаления [10], так и описания случаев морфологически верифицированного острого миокардита с развитием обратимой АВ-блокады и ЖТ при одновременном выявлении амилоидоза сердца [11]. Морфологическая верификация миокардита у нашего больного не проводилась ввиду временного отсутствия биоматериала; однако это вряд ли принципиально повлияло бы на тактику лечения, поскольку начатая больному специфическая терапия амилоидоза уже включала в себя дексаметазон (стероиды составляют основу лечения миокардита).

Нарушения проводимости вполне типичны для амилоидоза с поражением сердца. Они обусловлены разобщением кардиомиоцитов и волокон проводящей системы за счет отложения в миокарде патологического белка, а также токсическим воздействием легких цепей на ми-

окард [12]. В уникальных работах с применением прижизненной биопсии миокарда у больных с АВ-блокадой было доказано отложение TTR-амилоида именно в клетках проводящей системы, распознанных в соответствии с критериями Monckeberg–Aschoff (мелкие HCN4-позитивные клетки, окруженные волокнистой мембраной [13]). Описаны единичные случаи острого развития АВ-блокады высоких степеней у пожилых пациентов с транстретиновым амилоидозом и весьма умеренной (до 14 мм) гипертрофией ЛЖ [14]. В одном из регистров больных с транстретиновым амилоидозом частота имплантации ЭКС составила 36% среди больных с мутациями в гене *TTR* и 43% среди больных без мутаций [15]. Наличие АВ-блокады высоких степеней ассоциировалось с достоверно худшим прогнозом (большей смертностью) у больных с транстретиновым амилоидозом; выявлены и мутации в гене *TTR* (Thr60Ala), ассоциированные с АВ-блокадой, что подтверждает первичную природу блокады у таких больных и ставит вопрос о первичной профилактике ВСС [16].

Вместе с тем полная поперечная блокада у пациентов с AL-амилоидозом встречается нечасто по сравнению с пациентами с TTR-амилоидозом [12, 17]. По всей видимости, это связано с тем, что нарушения проводимости прогрессируют постепенно, и пациенты с AL-амилоидозом зачастую погибают от декомпенсации сердечной недостаточности раньше, чем у них успевают развиться АВ-блокады высоких степеней [18, 19]. Только в одном регистре, включающем в себя 344 пациента с AL-амилоидозом, у 240 из которых были признаки поражения сердца, зафиксировано 7 случаев АВ-блокады III степени, причем отмечалось нарастание нарушений проводимости по мере прогрессирования основного заболевания. В этом исследовании описана связь наличия любых нарушений проводимости и АВ-блокад с худшей выживаемостью пациентов. Кроме того, пациенты с нарушениями проводимости имели достоверно более высокие уровни биомаркеров NT-proBNP и тропонина I, что также ассоциировалось с плохим прогнозом [19]. Случаев дебюта AL-амилоидоза с полной поперечной блокады при нормальных эхокардиографических параметрах, как у нашего пациента, в литературе не описано. Вероятно, причиной такого течения болезни является сочетание амилоидоза с постковидным миокардитом.

Еще одной специфичной проблемой, которая возникла у описанного пациента, была неэффективная работа имплантированного ЭКС, полностью не устраненная даже повторной имплантацией электрода. При амилоидозе типичным осложнением можно считать не просто развитие синдрома слабости синусового узла, в ряде случаев острое [20], но возникновение электромеханической диссоциации, т.е. невосприимчивости миокарда к навязанным электростимулам. Частота подобного явления неизвестна, однако описаны случаи фатальной дисфункции ЭКС непосредственно после его имплантации [21]. Крайней степенью электрической некомпетентности миокарда предсердий является развитие при амилоидозе так называемого синдрома немодернизированного предсердия, который

характеризуется его полной электрической и механической неактивностью. Его признаком в нашем случае стало как отсутствие ответа предсердий на стимуляцию, так и исчезновение пароксизмов трепетания предсердий (без антиаритмической терапии). Аналогичные процессы в желудочках могут стать основой для развития ВСС — не только через фибрилляцию желудочков, но и через асистолию, однако, несмотря на столь специфичные патогенетические механизмы аритмий, их профилактика у больных с различными формами амилоидоза разработана абсолютно недостаточно, трагической иллюстрацией чего стал катамнез представленного больного.

При выписке из ФТК на фоне адекватной кардиотропной и диуретической терапии у нашего пациента было достигнуто значительное снижение NT-proBNP, уровень тропонина Т был относительно невысоким для пациентов с AL-амилоидозом, однако эти биомаркеры в основном направлены на прогноз в отношении прогрессирующей сердечной недостаточности и не могут быть использованы для оценки риска ВСС [22]. Профилактика ВСС у больных с AL-амилоидозом является сложной проблемой. До 30% пациентов с AL-амилоидозом умирают внезапно в течение 90 дней с момента постановки диагноза [23], но в связи с относительно небольшой ожидаемой продолжительностью жизни (менее года от момента появления симптомов сердечной недостаточности [24]) показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) этой группе пациентов обсуждались мало. Тем не менее благодаря современным возможностям специфической терапии AL-амилоидоза гематологического ответа удастся добиться у 69%, а ответа со стороны сердца в виде уменьшения толщины миокарда — у 42%, в результате общая выживаемость больных с поражением сердца достигает 46 месяцев [25], что существенно превышает 1 год. Несмотря на это, в отечественных рекомендациях по желудочковым нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти в редакции 2020 г. упоминания об амилоидозе сердца полностью отсутствуют. В рекомендациях Европейского общества кардиологов, вышедших 26 августа 2022 г., в разделе, посвященном рестриктивным кардиомиопатиям, появляется указание на то, что у пациентов с гемодинамически нестабильной ЖТ следует рассмотреть имплантацию ИКД (IIa, C) после тщательного обсуждения конкурирующих рисков неаритмической смерти и смерти, не связанной с поражением сердца [26].

Исходя из этих рекомендаций, у нашего пациента не было показаний к имплантации ИКД. Европейские рекомендации основаны на небольшом исследовании 2008 г, в которое вошли всего 19 пациентов с амилоидозом сердца с обмороками и/или частой желудочковой экстрасистолией. В этой работе говорится о том, что лишь отдельные пациенты с амилоидозом сердца выигрывают от имплантации ИКД, а большинство из них погибают в результате электромеханической диссоциации и других причин, не поддающихся терапии ИКД [27]. В 2021 г. были опубликованы результаты нарративного обзора работ о роли ИКД в профилактике ВСС у пациентов с ами-

лоидозом сердца. В него вошли данные 11 ретроспективных исследований (суммарно около 718 пациентов), в результате анализа которых показано, что у четверти больных были зафиксированы адекватные срабатывания ИКД, причем у 88% этих пациентов шоки были эффективны и пациенты выжили, однако у 68% больных во всей выборке наличие ИКД не оказывало влияния на выживаемость. [28]. Существенным ограничением этого обзора является то, что в него вошли пациенты не только с AL-амилоидозом, но и с другими формами амилоидоза с поражением сердца, кроме того, в каждом из исследований использовались различные критерии отбора больных для имплантации ИКД, а в некоторых работах эти критерии не были указаны вовсе.

Стратификация риска ВСС требует гибкого, комплексного подхода и не может быть основана только на снижении ФВ менее 35% или наличии гемодинамически нестабильной ЖТ. На практике делаются попытки применить к больным амилоидозом сердца калькулятор 5-летнего риска ВСС, разработанный для гипертрофической кардиомиопатии. Расчетный риск ВСС для нашего пациента составил бы 3,13%, что согласно рекомендациям не требовало бы имплантации ИКД. Однако очевидно, что для больных с амилоидозом этот калькулятор не подходит — прежде всего из-за гораздо более старшего возраста, чем при первичной гипертрофической кардиомиопатии (при которой аритмические события чаще происходят у молодых), выраженной и ранней рестриктивной дисфункции, а также ввиду приобретенного характера AL-амилоидоза (фактор ВСС в семье заведомо выпадет из расчетов). Амилоидоз, как и другие рестриктивные кардиомиопатии, требует собственного прогностического подхода в отношении риска ВСС.

Есть данные, что присутствие даже парной желудочковой экстрасистолы у пациентов с AL-амилоидозом является предиктором неблагоприятного прогноза [29]. Активно ведутся поиски эхокардиографических и МР-предикторов ВСС: показано, что снижение продольной деформации миокарда повышает риск желудочковых аритмий, а трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата и признаки отека ассоциированы с более низкой выживаемостью пациентов с AL-амилоидозом [30–32].

Отек миокарда — один из признаков активного миокардита, поэтому нельзя исключить, что у пациентов с признаками отека при МРТ истинной причиной ухудшения прогноза является присоединение миокардита. К сожалению, нашему пациенту было невозможно выполнение МРТ сердца в связи с МР-несовместимым ЭКС. Авторы упомянутого выше обзора литературы предлагают интересный алгоритм для оценки показаний к имплантации ИКД пациентам с AL-амилоидозом с ФВ более 35% и уровнем NT-proBNP < 1800 пг/мл в рамках первичной профилактики ВСС: ожидаемая продолжительность жизни этих пациентов превышает один год, и имплантация ИКД рекомендуется при наличии неустойчивой ЖТ и/или обмороков, не связанных с ортостатическими явлениями, и/или трансмуральным LGE

и/или снижением продольной деформации миокарда ($2D\text{-}GLS \geq -15\%$) [28].

В соответствии с этим алгоритмом наш больной имел показания к имплантации ИКД, однако эти данные построены на несвязанных друг с другом исследованиях и, безусловно, нуждаются в проспективной проверке на адекватной выборке пациентов. Еще один важный аспект ВСС при AL-амилоидозе обсуждается группой итальянских ученых: они проанализировали регистр из 66 пациентов, 8 из которых (12%) перенесли остановку сердца из-за желудочковых нарушений ритма спустя в среднем 6 мес. от момента постановки диагноза (4 умерло, 4 выжило благодаря срабатываниям ИКД или наружной дефибрилляции). Что особенно важно, у всех 8 ВСС произошла во время курса химиотерапии циклофосфаном, бортезомибом и дексаметазоном, только у 1 больного в дальнейшем наблюдались адекватные срабатывания ИКД в период ремиссии. Исходя из этого, высказывается предположение, что химиотерапия повышает риск ВСС из-за дополнительного кардиотоксического эффекта, однако также необходима проверка этой гипотезы на больших выборках больных [33]. Возможно, пациентам с AL-амилоидозом с желудочковыми нарушениями ритма без нарушений проводимости имеет смысл имплантация подкожных ИКД на период курсов химиотерапии.

Заключение

Появление эффективной терапии AL-амилоидоза с поражением сердца позволяет продлить жизнь этим пациентам, однако ставит перед специалистами задачу комплексной оценки риска ВСС и ее профилактики. К этой проблеме следует подходить индивидуально и рассматривать возможность имплантации ИКД пациентам с желудочковыми нарушениями ритма: частой экстрасистолы и неустойчивой желудочковой тахикардией. Стратификация риска внезапной смерти у больных с амилоидозом не может строиться исключительно на основании критериев, разработанных для больных с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями, и должна учитывать специфичные механизмы, обусловленные как характером заболевания, так и проводимой по его поводу химиотерапией. При остром развитии нарушений ритма и проводимости у больных с амилоидозом следует иметь в виду возможность присоединения миокардита, а у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, — ее возможную роль в индукции как постковидного миокардита, так и собственно амилоидоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C.C. et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203–1212.
2. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца. *Клин. фармакол. и тер.* 2011;20(5):44–50. [Zhdanova E.A.,

- Rameev V.V., Moiseev S.V. and others. Amyloidosis of the heart. *Klin. farmakol. i ter.* 2011;20(5):44–50. (In Russian)].
3. Liao R., Jain M., Teller P., Connors L.H., Ngoy S., Skinner M., Falk R.H., Apstein C.S. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation.* 2001;104(14):1594–7. Erratum in: *Circulation.* 2013;128(11):e174. PMID: 11581134.
 4. Badar T., Cornelison A.M., Shah N.D. et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur. J. Haematol.* 2016;97(4):342–347.
 5. Damy T., Jaccard A., Guellich A. et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(3):194–202.
 6. Seth P., Sarkar N. A comprehensive mini-review on amyloidogenesis of different SARS-CoV-2 proteins and its effect on amyloid formation in various host proteins. *3 Biotech.* 2022;12(11):322. DOI: 10.1007/s13205-022-03390-1. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36254263; PMCID: PMC9558030.
 7. Olivera E., Sáez A., Carniglia L., Caruso C., Lasaga M., Durand D. Alzheimer's disease risk after COVID-19: a view from the perspective of the infectious hypothesis of neurodegeneration. *Neural. Regen. Res.* 2023;18(7):1404–1410. DOI: 10.4103/1673-5374.360273. PMID: 36571334.
 8. Aksenova A.Y., Likhachev I.V., Grishin S.Y., Galzitskaya O.V. The Increased Amyloidogenicity of Spike RBD and pH-Dependent Binding to ACE2 May Contribute to the Transmissibility and Pathogenic Properties of SARS-CoV-2 Omicron as Suggested by In Silico Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13502. DOI: 10.3390/ijms232113502. PMID: 36362302; PMCID: PMC9655063.
 9. Blagova O., Lutokhina Y., Kogan E., Kukleva A., Ainetdinova D., Novosadov V., Rud' R., Savina P., Zaitsev A., Fomin V. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies. *Clin. Cardiol.* 2022;45:952–959. DOI: 10.1002/clc.23886
 10. Siegmund C.S., Escher F., Lassner D., Kühl U., Gross U., Fruhwald F., Wenzel P., Münzel T., Frey N., Linke R.P., Schultheiss H.P. Intramyocardial inflammation predicts adverse outcome in patients with cardiac AL amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(4):751–757. DOI: 10.1002/ehfj.1039
 11. Lim H.E., Pak H.N., Kim Y.H. Acute myocarditis associated with cardiac amyloidosis manifesting as transient complete atrioventricular block and slow ventricular tachycardia. *Int. J. Cardiol.* 2006;109(3):395–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.043
 12. Hartnett J., Jaber W., Maurer M., Sperry B., Hanna M., Collier P., Patel D.R., Wazni O.M., Donnellan E. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):506–515. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.010. PMID: 34729522; PMCID: PMC8543134
 13. Frustaci A., Letizia C., Adamo F., Grande C., Verardo R., Chimenti C. A-V block as presentation of cardiac amyloid: prominent infiltration of conduction tissue revealed by endomyocardial biopsy. *Amyloid.* 2017;24(2):131–132. DOI: 10.1080/13506129.2017.1323735
 14. Takano R., Ueda N., Okada A., Matsumoto M., Ikeda Y., Hatakeyama K., Izumi C., Kusano K. Fat biopsy from a pocket of cardiac implantable electronic device: An alternative diagnostic option for cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm Case Rep.* 2022;8(8):554–557. DOI: 10.1016/j.hrcr.2022.05.008. PMID: 35996711; PMCID: PMC9391401.
 15. Givens R.C., Russo C., Green P., Maurer M.S. Comparison of cardiac amyloidosis due to wild-type and V122I transthyretin in older adults referred to an academic medical center. *Aging health.* 2013;9(2):229–235. DOI: 10.2217/ahc.13.10. PMID: 24073013; PMCID: PMC3780445.
 16. Donnellan E., Wazni O.M., Saliba W.I., Hanna M., Kanj M., Patel D.R., Wilner B., Kochar A., Jaber W.A. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 2020;128:140–146. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.05.021. Epub 2020 May 16. PMID: 32650908.
 17. Pericet-Rodríguez C., López-Aguilera J., Durán-Torralba C., Castillo-Domínguez J.C., Ruiz-Ortiz M., Perea-Armijo J., Delgado-Ortega M., Mesa-Rubio D., González-Manzanares R., Ruiz de Castroviejo J., Martín-Dorado E., Gallo-Fernández I., López-Baizán J., Pastor-Wulf D., Rodríguez-Almodovar A., Pan Álvarez-Osorio M., Anguita-Sánchez M. Electrocardiographic features and need for pacemaker in cardiac amyloidosis: Analysis of 58 cases. *Med. Clin. (Barc).* 2022;159(2):78–84. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.09.022
 18. Ohara T., Murata H., Yodogawa K., Yasutake M. Long-Term Electrocardiographic Follow-Up of a Patient with Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *J. Nippon Med. Sch.* 2022;89(1):119–125. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022.89-111
 19. Boldrini M., Salinaro F., Mussinelli R., Raimondi A., Alogna A., Musca F., Palladini G., Merlini G., Perlini S. Prevalence and Prognostic Value of Conduction Disturbances at the Time of Diagnosis of Cardiac AL Amyloidosis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2013;4(18):327–335. DOI: 10.1111/anec.12032.
 20. Pattanshetty D.J., Bhat P.K., Chamberlain W.A., Lyons M.R. Isolated cardiac involvement in primary amyloidosis: presenting as sick sinus syndrome and heart failure. *Tex. Heart Inst. J.* 2013;40(5):615–618. PMID: 24391340; PMCID: PMC3853805.
 21. Ogano M., Takano H., Fukuma N., Takayama M., Takano T., Miyagi Y., Ochi M., Shimizu K., Kitamura H. Sudden death in a case of cardiac amyloidosis immediately after pacemaker implantation for complete atrioventricular block. *J. Nippon Med. Sch.* 2005;72(5):285–289. DOI: 10.1272/jnms.72.285. PMID: 16247228.
 22. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A., Lacy M.Q., Burritt M.F., Therneau T.M. et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(18):3751–7. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.029. PMID: 15365071
 23. D'Errico S., Mazzanti A., Baldari B., Maiese A., Frati P., Fineschi V. Sudden death in lambda light chain AL cardiac amyloidosis: a review of literature and update for clinicians and pathologists. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020;13(7):1474–1482. PMID: 32782665; PMCID: PMC7414507.
 24. Dubrey S.W., Cha K., Anderson J., Chamarthi B., Reisinger J., Skinner M., Falk R.H. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement., *QJM. International Journal of Medicine.* 1998;91(2):141–157. DOI: 10.1093/qjmed/91.2.141
 25. Badar T., Cornelison A.M., Shah N.D. et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur. J. Haematol.* 2016;97(4):342–347.
 26. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A. et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
 27. Kristen A.V., Dengler T.J., Hegenbart U., Schonland S.O., Goldschmidt H., Sack F.U. et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2008;5(2):235–40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016
 28. Lizewska-Springer A., Ślawiński G., Lewicka E. Arrhythmic Sudden Cardiac Death and the Role of Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients with Cardiac Amyloidosis-A Narrative Literature Review. *J. Clin. Med.* 2021;10(9):1858. DOI: 10.3390/jcm10091858. PMID: 33922892; PMCID: PMC8123220.
 29. Palladini G., Malamani G., Cò F., Pistorio A., Recusani F., Anesi E., Garini P., Merlini G. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001;24(8 Pt 1):1228–33. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01228.x. PMID: 11523608
 30. Harmon D., Algalarrondo V., Gandjbakhch E., Extramiana F., Marjion E., Elbaz N. et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int. J. Cardiol.* 2016;222:562–568. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254
 31. Fontana M., Pica S., Reant P., Abdel-Gadir A., Treibel T.A., Banypersad S.M. et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2015;132(16):1570–1579. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567
 32. Kotecha T., Martinez-Naharro A., Treibel T.A., Francis R., Nordin S., Abdel-Gadir A. et al. Myocardial edema and prognosis in amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(25):2919–2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.536. PMID: 29929616.

33. Zampieri M., Allinovi M., Olivotto I., Antonioli E., Gabriele M., Argirò A. et al. Ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in light-chain amyloidosis: a clash of cardio-toxicities? *Br. J. Haematol.* 2021;193(4):e27–e31. DOI: 10.1111/bjh.17399

Поступила 13.07.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Лутухина Юлия Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

Yulia A. Lutokhina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

Благова Ольга Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Olga V. Blagova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Айнетдинова Диляра Харисовна — канд. мед. наук, врач отделения кардиологии №2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3333-1936>

Dilyara Kh. Ainetdinova — Candidate of Medical Sciences, doctor of the Department of Cardiology No. 2 of the Faculty Therapeutic Clinic named

after. V.N. Vinogradov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-3333-1936>

Саркисова Наталья Донатовна — канд. мед. наук, заведующая отделением кардиологии № 2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5979-1180>

Natalia D. Sarkisova — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiology No. 2 of the Faculty Therapeutic Clinic named after V.N. Vinogradov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-5979-1180>

Коган Евгения Алтаровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Evgeniya A. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Вилен Вилевич Рамеев — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>

Vilen V. Rameev — Doctor of Medical Sciences, professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>