

Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины

Ольга Владимировна Благова^{1*}, Евгения Александровна Коган¹,
Всеволод Парисович Седов¹, Юлия Александровна Лутохина¹,
Александр Викторович Недоступ¹, Анна Владимировна Отт²,
Люцианна Михайловна Дашинемаева³, Елена Валерьевна Заклязьминская³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Алтайский краевой кардиологический диспансер. Россия, 656055, Барнаул, ул. Малахова, 46

³ Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского
Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2

Цель. Проанализировать сложности диагностики и особенности клинического течения болезни Данона у женщины.

Результаты. Представлено наблюдение болезни Данона у женщины 18 лет с неотягощенным семейным анамнезом. Раннее развитие мерцательной аритмии (не позднее 15 лет) в сочетании с атриовентрикулярной блокадой на фоне регулярных занятий спортом не привлекало должного внимания на протяжении 3-х лет. При обследовании выявлены: умеренная степень гипертрофии левого желудочка (до 17 мм), ее диффузный характер и одновременное вовлечение правого желудочка, признаки сердечной недостаточности вследствие выраженных рестриктивных нарушений при сохранной фракции выброса левого желудочка. Данные магниторезонансной томографии сердца (неспецифичное отсроченное накопление в миокарде) стали основанием для предположения об амилоидозе и выполнения биопсии миокарда. Ошибочный диагноз амилоидоза сердца по данным биопсии миокарда опровергнут при повторном исследовании, PAS-реакция выявила признаки болезни накопления. Диагноз болезни Данона верифицирован с помощью ДНК-диагностики (выявлена мутация с.731delG). С учетом наличия пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и высокого расчетного риска внезапной смерти имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Приводится анализ данных литературы относительно частоты и особенностей проявления болезни Данона у женщин, место данного заболевания в структуре причин гипертрофии миокарда.

Заключение. В основе как мерцательной аритмии в молодом возрасте, так и синдрома гипертрофии левого желудочка могут лежать редкие и малоизвестные в практике кардиолога первичные заболевания миокарда, что требует углубленного диагностического поиска и является критически важным для определения лечебной тактики и прогноза.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, болезнь Данона, амилоидоз, эндомикардиальная биопсия, мерцательная аритмия.

Для цитирования: Благова О.В., Коган Е.А., Седов В.П., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Отт А.В., Дашинемаева Л.М., Заклязьминская Е.В. Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):231-239. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-01

Cardiomyopathy with Restrictive-Hypertrophic Phenotype and Initial Morphological Diagnosis "Amyloidosis" as a Manifestation of Danon Disease in a Woman

Olga V. Blagova^{1*}, Evgeniya A. Kogan¹, Vsevolod P. Sedov¹, Yulia A. Lutokhina¹, Alexander V. Nedostup¹, Anna V. Ott², Lucianna M. Dashinemaeva³, Elena V. Zaklyazminskaya³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Altai Regional Cardiological Dispensary. Malakhova ul. 46, Barnaul, 656055 Russia

³ B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. Abrikosovsky per. 2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To analyze the difficulties of diagnosis and the clinical features of the Danon disease in women.

Results. An observation of Danon disease in a woman aged 18 years with an uncomplicated family history is presented. The early development of atrial fibrillation (at the age of not more than 15 years) in combination with atrioventricular blockade against the background of regular sports was not attracted due attention for 3 years. The examination revealed: a moderate degree of left ventricular hypertrophy (up to 17 mm), its diffuse nature and simultaneous involvement of the right ventricle, signs of heart failure due to severe restrictive disorders with preserved ejection fraction. Cardiac magnetic resonance imaging data (non-specific late gadolinium enhancement) became the basis for the assumption of amyloidosis and the implementation of a myocardial biopsy. An erroneous diagnosis of cardiac amyloidosis according to myocardial biopsy was refuted during a second study, the PAS reaction revealed signs of storage disease. The diagnosis of Danon disease was verified using DNA diagnostics (c.731delG mutation was detected). Due to the presence of unsustained paroxysmal ventricular tachycardia and a high calculated risk of sudden death, cardioverter-defibrillator was implanted.

The analysis of literature data on the frequency and the manifestation of Danon disease in women, the place of this disease in the structure of the causes of myocardial hypertrophy is given.

Conclusion. Atrial fibrillation at a young age and left ventricular hypertrophy syndrome can develop due to primary myocardial diseases not well known in the practice of a cardiologist. They require an in-depth diagnostic search; their identification is critical for determining treatment tactics and prognosis.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, Danon disease, amyloidosis, endomyocardial biopsy, atrial fibrillation.

For citation: Blagova O.V., Kogan E.A., Sedov V.P., Lutokhina Y.A., Nedostup A.V., A.V. Ott, Dashinemaeva L.M., Zaklyazminskaya E.V. Cardiomyopathy with Restrictive-Hypertrophic Phenotype and Initial Morphological Diagnosis "Amyloidosis" as a Manifestation of Danon Disease in a Woman. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):231-239. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): blagovao@mail.ru

Received / Поступила: 28.12.2019

Accepted / Принята в печать: 20.02.2020

Введение

Выраженные структурные и функциональные изменения сердца, выявленные в молодом возрасте и при отсутствии явных внешних причин, всегда наводят на мысль о врожденном характере заболевания. При отсутствии признаков врожденных пороков сердца в круг дифференциальной диагностики включаются миокардиты и кардиомиопатии. Среди последних наиболее частой, в том числе, и среди молодых пациентов, является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), основным проявлением которой является собственно гипертрофия миокарда, преимущественно левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем синдром первичной (не обусловленной перегрузкой ЛЖ) гипертрофии весьма неоднороден по своей генетической природе и требует дальнейшей дифференциальной диагностики.

«Классическая» ГКМП (которая в строгом смысле только и должна называться этим термином) обусловлена, как уже хорошо известно, патогенными мутациями в генах различных саркомерных белков (миозина, миозин-связывающего протеина С, актина и пр.). Однако к гипертрофии миокарда ЛЖ приводит и целый ряд несаркомерных генетически детерминированных заболеваний миокарда – это касается в первую очередь болезней накопления (лизосомных, гликогеновых), а также инфильтративных заболеваний (среди них наиболее частым является амилоидоз). Окончательная верификация того или иного варианта первичной гипертрофии ЛЖ требует проведения ДНК-диагностики, однако этому этапу всегда предшествует клиническо-инструментальная, а в ряде случаев и морфологическая диагностика, которая помогает определиться с диагнозом.

Представляем клиническое наблюдение необычного варианта первичной гипертрофии ЛЖ у очень молодой (особенно для «взрослых» кардиологов) пациентки, в котором сложности возникали на разных этапах диагностики, что можно объяснить большой редкостью относительно недавнего описанного заболевания и вариативностью его клинической картины, особенно, у женщин.

Клиническое наблюдение

Больная Г., 18 лет, поступила в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В.Н. Виноградова 9 января 2019 г. с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках (подъем на 1-2 этажа), учащенное неритмичное сердцебиение в положении лежа.

Из анамнеза: в семье о случаях заболевания сердца в молодом возрасте не известно (рис. 1).

Росла и развивалась в соответствии с возрастом, физические нагрузки переносила хорошо, серьезно занималась волейболом, лыжным спортом.

По данным представленной амбулаторной карты на электрокардиограмме (ЭКГ) с 2015 г. (с 15 лет) регистрируется фибрилляция предсердий (ФП), однако пациентка и ее родители об этом не знали. Продолжала активно заниматься спортом; при этом отмечался некоторый избыток веса. Обследований не проводилось.

Диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» впервые поставлен в 2018 г. при плановом обследовании для получения водительских прав. С 2018 г. стала отмечать одышку при физической нагрузке

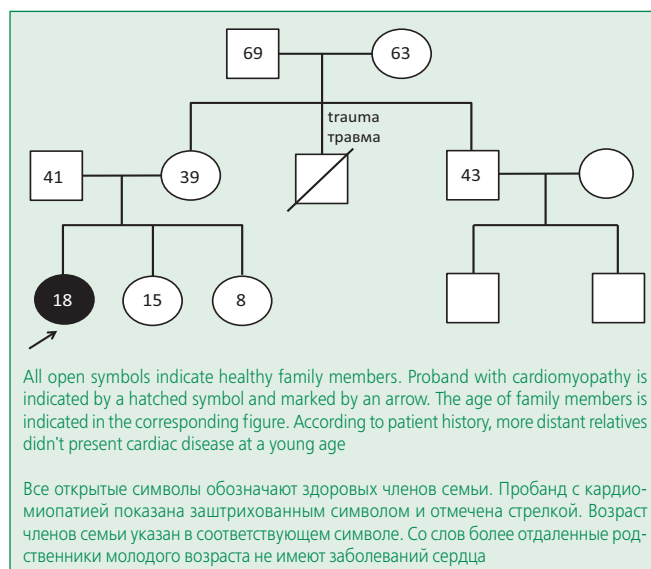


Figure 1. Genealogy: family tree of patient G.
Рисунок 1. Родословная семьи пациентки Г.

(подъем на 3 этаж, занятия волейболом). В октябре 2018 г. во время медосмотра было впервые обращено внимание на наличие ФП, желудочковой экстрасистолии. Направлена в поликлинику Алтайского краевого кардиологического диспансера.

При эхокардиографии (ЭХО-КГ): умеренное увеличение левого предсердия (ЛП; 51 мм), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 5,5 см, фракция выброса (ФВ) 63%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ 1,3 см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 40 мм рт.ст. Был начат прием ривароксабана 20 мг. В ноябре 2018 г. была госпитализирована в Алтайский краевой кардиологический диспансер с целью уточнения диагноза.

На ЭКГ – ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин, желудочковая экстрасистолия. При ЭХО-КГ – повышенная трабекулярность обоих желудочков (соотношение некомпактного и компактного слоев 1,3:1), МЖП 1,4 см. При коронарографии изменений коронарных артерий не выявлено. В связи с паузами до 4,2 с начата терапия бета-адреноблокаторами прекращена, регистрировалось 2,8 тыс желудочковых экстрасистол, 2 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии.

С целью уточнения природы заболевания миокарда выполнена эндомикардиальная биопсия правого желудочка – изменения описаны как субэндокардиальный фиброз, неравномерность кардиомиоцитов (некоторые истончены, часть гипертрофирована), единичные отложения конго-позитивного материала перимиоцитарно, при иммуногистохимическом анализе воспалительных изменений в миокарде нет (CD20 totally негативно, CD3 позитивно в единичных лимфоцитах в интерстиции). В связи с морфологическими данными

в пользу амилоидоза выполнена магнито-резонансная томография (МРТ) сердца – отмечены умеренное увеличение предсердий, гипертрофия стенок ЛЖ (МЖП до 17 мм), повышенная трабекулярность обоих желудочков. Выявлено неспецифичное отсроченное накопление в миокарде. Продолжена терапия ривароксабаном, в связи с подозрением на амилоидоз сердца направлена в ФТК.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы нормальной окраски, влажности. Рост 168 см; Вес 80 кг, индекс массы тела 28,3 кг/м². Белые стрии растяжения на боковых поверхностях кожи живота. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца аритмичные, приглушены, шумов нет, ЧСС 64 уд/мин, АД 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный.

В стандартных анализах крови отмечены лишь небольшое повышение уровня аспарагиновой трансаминазы (52 ед/л) и лактатдегидрогеназы (718 ед/л), в остальном без отклонений от нормы; уровень креатинкиназы крови 92 ед/л. При иммунологическом исследовании выявлено повышение уровня анти-О-стрептолизина (349 ед/мл при норме до 200) и антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов в минимальном титре (1:40); уровень антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, волокон проводящей системы сердца в норме, генома кардиотропных вирусов в крови не найдено. Анализ мочи в пределах нормы.

На ЭКГ (рис. 2) при поступлении и в течение всей госпитализации регистрировались ФП с ЧСС 58-74 уд/мин, единичные желудочковые экстрасистолы. Имелись выраженные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (индекс Соколова-Лайона 44 мм), отрицательные зубцы Т в I, II, aVL, V5-V6 отведениях. QRS

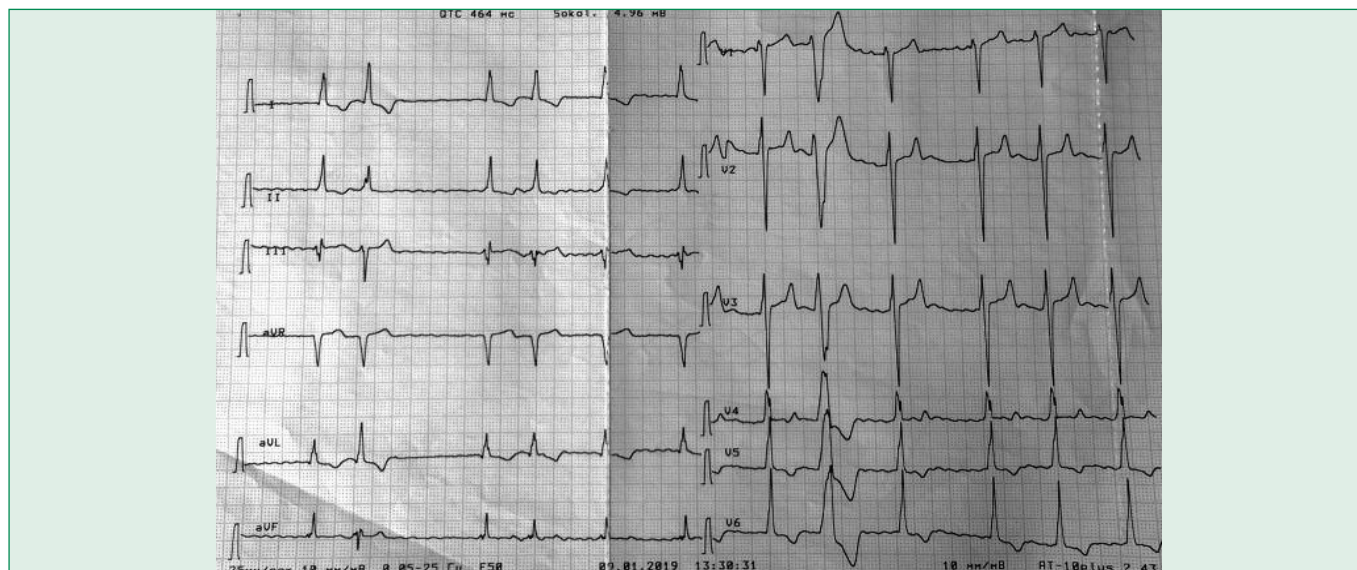


Figure 2. Electrocardiogram of patient G. on admission (description in the text)

Рисунок 2. Электрокардиограмма больной Г. при поступлении в клинику (описание в тексте)

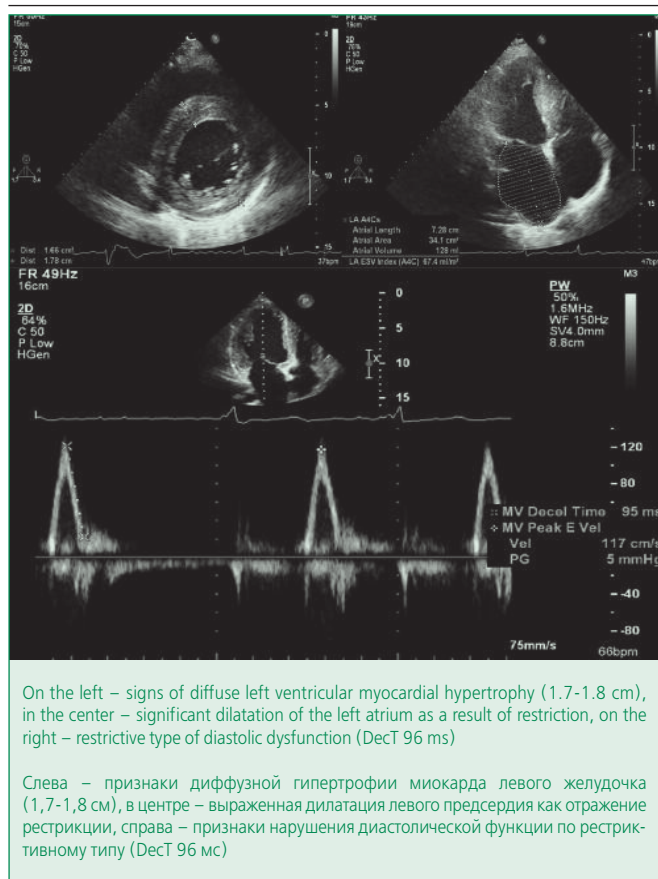


Figure 3. Echocardiograms of patient G., 18 years old
Рисунок 3. Эхокардиограммы больной Г., 18 лет

118 мс, QT/QTc 418/464 мс. При Холтеровском мониторингировании ЭКГ, проведенном на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг, максимальная пауза составила 3632 мс, пауз более 2,0 с, всего – 1397 (равномерно в течение всего дня), ЧСС: днем 50-101 уд/мин (средняя днем – 65 уд/мин), ночью 38-71 уд/мин (средняя ночью – 54 уд/мин). Желудочковые экстрасистолы полиморфные, всего – 1954, 35 куплетов, 4 триплета, 5 пробежек желудочковой тахикардии (4-8 RR) с ЧСС 120 уд/мин, преимущественно в дневное время. ST-T без значимой динамики. При рентгенографии органов грудной клетки – признаки застоя в малом круге кровообращения.

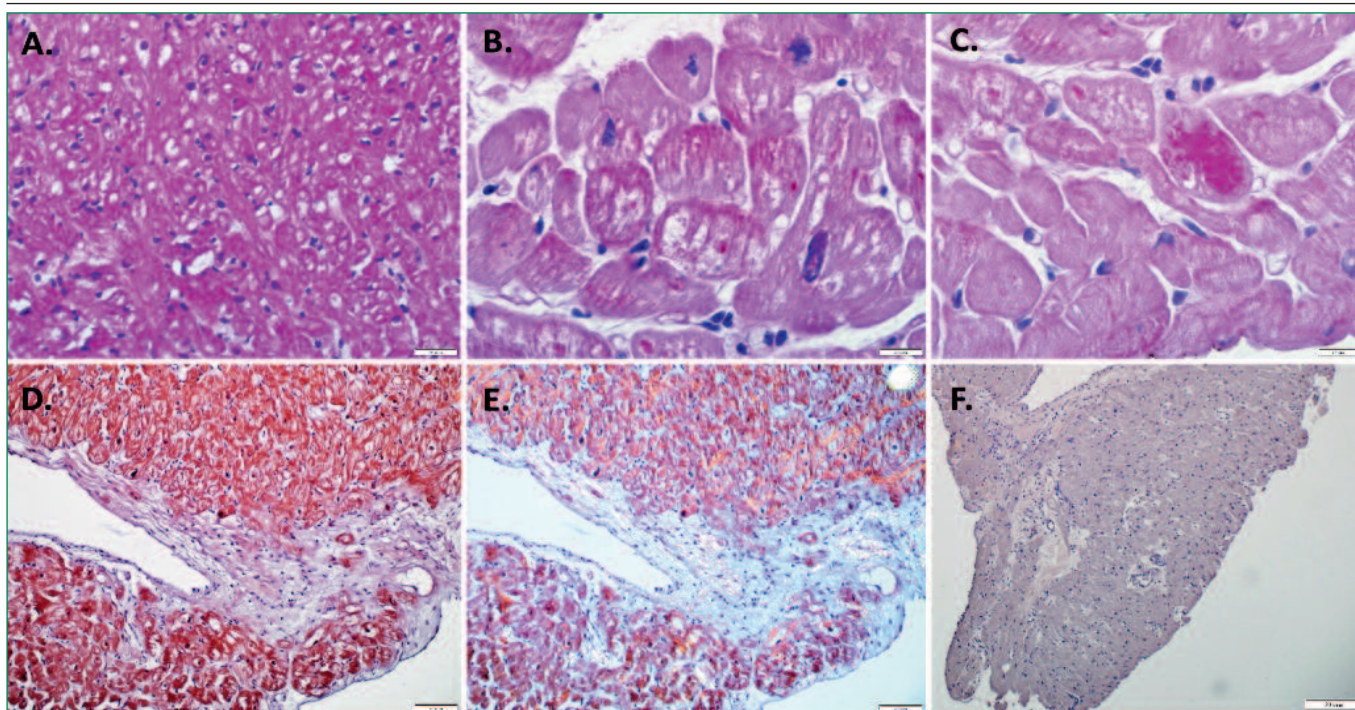
При ЭХО-КГ (рис. 3) отмечены увеличение ЛП (5,6 см, 144 мл, 75 мл/м²), КДР ЛЖ 5,5 см, выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ (МЖП 1,5 см, задняя стенка до 1,7 см) с повышением его трабекулярности, конечный диастолический объем 137 мл, 71 мл/м², конечный систолический объем 53 мл, ФВ 61%, нарушений локальной сократимости нет, выявлена значительная диастолическая дисфункция ЛЖ (DecT 95 мс, E/med E` 20,3; E/lat E` 10,4). Обращала на себя внимание гиперэхогенность миокарда ЛЖ, что могло указывать на болезнь накопления. Правый желудочек 2,7 см, стенка 0,8 см, TAPSE 1,9 см, правое предсердие 64 мл, 33 мл/м². Имеется минимальная регургитация

на митральном, трикуспидальном клапанах (I степени), умеренная легочная гипертензия (СДЛА 45 мм рт.ст.). Нижняя полая вена расширена, на вдохе спадается менее 50%. Сепарация листков перикарда до 6 мм, выпот менее 100 мл.

Таким образом, подтверждено наличие диффузной гипертрофии левого (до 17 мм) и правого (до 7 мм) желудочков при сохранной систолической функции обоих. Учитывая возраст больной, столь раннее развитие аритмии и гипертрофии ЛЖ, выраженный синдром гипертрофии ЛЖ на ЭКГ и сохранную систолическую функцию диагноз амилоидоза представлялся крайне маловероятным. В анализах крови и мочи свободных легких цепей иммуноглобулинов не выявлено. Гистологические препараты (биопсия миокарда правого желудочка) консультированы на кафедре патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова: четыре кусочка стенки правого желудочка, кусочки не ориентированы. Эндокард склерозирован. Миокард с неравномерной гипертрофией кардиомиоцитов, крупными очагами склероза. Кардиомиоциты с «пустой» цитоплазмой в перинуклеарной зоне. При окраске по Ван Гизону слабо выраженный склероз. Данных за отложения амилоида при исследовании в поляризующем свете и при повторной окраске конго красным не получено (рис. 4). Дополнительно выполнено окрашивание ШИК-реактивом, при котором отмечена положительная реакция (накопление ШИК-положительной субстанции под сарколеммой, отдельные кардиомиоциты содержат крупные ШИК+ гранулы, полностью заполнены ШИК+ материалом), не выявлено хаотичного расположения кардиомиоцитов, что, наряду с гиперэхогенностью миокарда при ЭХО-КГ, существенно повышало вероятность болезни накопления.

Пациентка консультирована генетиком: наиболее вероятным представлялась одна из болезней накопления (кардиальная форма гликогеноза? лизосомные болезни накопления? нарушение окисления жирных кислот?), взята кровь для проведения таргетной ДНК-диагностики в генах *PRKAG2* (сердечный гликогеноз), *LAMP2* (болезнь Данона), *XGAL* (болезнь Фабри). Отсутствие экстракардиальной симптоматики и семейного накопления делает менее вероятными лизосомные болезни накопления (в том числе, болезнь Данона), но не позволяет их исключить. Нельзя было также полностью исключить диагноз саркомерной кардиомиопатии с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом, в пользу которой свидетельствовало наличие повышенной трабекулярности ЛЖ. При отсутствии диагностических находок в таргетных генах планировалось полноэкзомное секвенирование, учитывая высокое генетическое разнообразие гликогенозов и митохондриальных болезней.

Cardiomyopathy in Danon Disease
Кардиомиопатия при болезни Данона



A – staining with hematoxylin-eosin (hypertrophy of cardiomyocytes, perinuclear vacuoles in the cytoplasm); **B, C** – periodic acid-Schiff reaction (accumulation of a PAS-positive substance of violet color under the sarcolemma, diffuse in the cytoplasm in individual cardiomyocytes); **D, E** – staining with Congo red (at the regional hospital in Barnaul) – brick-red staining of the cytoplasm of cardiomyocytes (**D**), which in polarizing light gives a non-specific orange glow (**E**); **F** – second staining with Congo red (at the Sechenov University), negative reaction
A – окраска гематоксилин-эозином (гипертрофия кардиомиоцитов, перинуклеарные вакуоли в цитоплазме); **B, C** – окраска ШИК-реактивом (накопление PAS-положительной субстанции фиолетового цвета под сарколеммой, в отдельных кардиомиоцитах – диффузно в цитоплазме); **D, E** – окраска конго красным (в Барнауле) – кирпично-красное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов (**D**), которое в поляризующем свете дает неспецифическое оранжевое свечение (**E**); **F** – повторная окраска конго красным в Сеченовском Университете, реакция отрицательная

Figure 4. Endomyocardial biopsy samples of the right ventricle of patient G., 18 years old
Рисунок 4. Эндомиокардиальные биоптаты правого желудочка больной Г., 18 лет

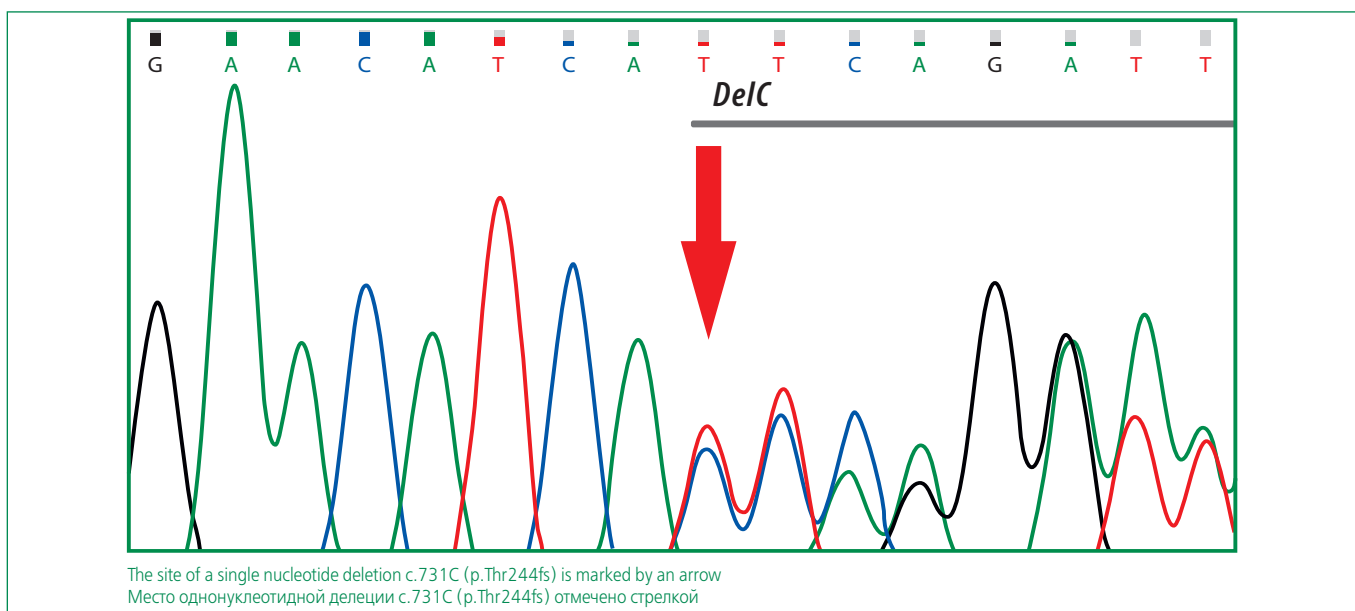


Figure 5. Fragment of direct sequencing by Sanger in exon 5 of the LAMP2 gene
Рисунок 5. Фрагмент прямого секвенирования по Сенгеру экзона 5 гена LAMP2

В связи с атриовентрикулярной блокадой увеличенные дозы бета-адреноблокаторов (к моменту выписки 1,25 мг) или назначение антиаритмиков III класса не

представлялось возможным: имелись показания к постоянной кардиостимуляции. Кроме того, расчетный риск внезапной смерти по калькулятору HCM Risk-SCD

составил 8,9% за 5 лет, что является показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Учитывая риск тромбоэмболических осложнений (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), наличие некомпактного миокарда, выраженных рестриктивных изменений со значительным увеличением ЛП продолжена антикоагулянтная терапия. Дополнительно назначены периндоприл 5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 5-10 мг. Состояние улучшилось: отмечено уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Рекомендовано избегать занятий спортом. В марте 2019 г. по месту жительства имплантирован ИКД, срабатываний пока не отмечено.

На первом этапе ДНК-диагностики методом секвенирования по Сенгеру в гене *LAMP2* была выявлена делеция с.731delC в гетерозиготном состоянии, что позволило верифицировать у пациентки болезнь Данона (рис. 5).

Обсуждение

Необычность представленного наблюдения состоит в редкости самого заболевания и неполной манифестации его системных проявлений у молодой женщины. Болезнь Данона – одно из немногих известных X-сцепленных доминантных заболеваний, было описано лишь в 1981 г., и относится к наследственным лизосомным болезням накопления, связанных с нарушениями процессов аутофагии. В ее основе лежат мутации в гене *LAMP2* (lysosomal-associated membrane protein 2). Самой характерной особенностью болезни Данона является ее крайне неблагоприятный прогноз – уже к 20 годам развиваются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и аритмии, до 30 лет в отсутствие трансплантации сердца пациенты мужского пола практически не доживают.

В диагностике помогает еще целый ряд весьма характерных признаков: диффузная и резко выраженная гипертрофия миокарда (в типичных случаях толщина миокарда ЛЖ у пациентов «взрослых» кардиологов превышает 3 см) с прогрессирующим снижением ФВ и выраженными нарушениями диастолы по рестриктивному типу, что создает крайне неблагоприятную комбинацию и приводит к быстрому нарастанию ХСН. Утолщенный миокард акустически неоднороден, имеет характерный «полосатый» вид в М-режиме, могут определяться глубокие расщелины в его толще, которые соответствуют критериям некомпактного миокарда. На ЭКГ, помимо резко выраженных критериев гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайона может превышать 10 см), нередко выявляются признаки предвозбуждения (укороченный интервал PQ).

Из внесердечных проявлений весьма характерны умственная отсталость, мышечная слабость, ретинопатия (пигментный ретинит); в крови может быть выявлено повышение уровней креатинкиназы и печеночных

ферментов; при морфологическом исследовании отмечаются мелкие включения PAS-положительной субстанции в кардиомиоцитах; высоко информативно также иммуногистохимическое исследование, которое устанавливает полное отсутствие белка *LAMP2*, однако этот тест высоко информативен только у мужчин с мутациями, нарушающими экспрессию белка. Диагноз подтверждается или исключается путем ДНК-диагностики в гене *LAMP2* (заболевание, насколько это известно на сегодня, является моногенным). Частота его даже среди других форм первичной ГКМП составляет менее 5% [1], в нашем собственном регистре 46 больных с первичной гипертрофией миокарда она составила 4% [2]. Необходимо подчеркнуть, что оба наших пациента с болезнью Данона из этого регистра были мальчиками, имевшие, наряду с массивной (до 3 см) гипертрофией ЛЖ, и типичные внекардиальные проявления болезни (умственную отсталость, повышение уровня печеночных ферментов и креатинкиназы): это делало диагноз болезни Данона наиболее вероятным еще до получения результатов ДНК-диагностики.

В представленном клиническом наблюдении болезнь накопления рассматривалась как наиболее вероятная причина гипертрофии миокарда, однако болезнь Данона была далеко не первой в ряду возможных причин накопления; кроме того, нельзя было до конца исключить и истинную (саркомерную) ГКМП. Как это бывает практически всегда, первым диагнозом, поставленным пациентке в 18 лет, был именно диагноз ГКМП, и для этого были основания (выраженная диффузная гипертрофия ЛЖ, далеко выходящая за рамки «спортивного сердца»). Тем не менее, были и особенности, которые заставляли сомневаться в диагнозе «банальной» ГКМП: в первую очередь, это необычное раннее развитие устойчивой ФП в сочетании с нарушениями АВ проводимости и прогрессирующей на этом фоне ХСН при отсутствии внутрижелудочковой обструкции. Декомпенсированная форма саркомерной ГКМП является далеко не частым ее вариантом и развивается не более чем у 5% больных с саркомерными формами в среднем через 8 лет от дебюта болезни [3]. Не совсем типичны для ГКМП и само отсутствие обструкции (диффузная форма дает больше оснований для поиска иных заболеваний) и поражение правого желудочка, на которое впервые обращено внимание лишь в ФТК.

Весьма необычным представляется отсутствие должного внимания к молодой пациентке, какому-либо обследованию и лечению на протяжении как минимум 3-х лет после выявления у нее устойчивой ФП: она не знала о своем заболевании и продолжала активно заниматься спортом вплоть до появления выраженной одышки. Активные занятия соревновательным спортом в анамнезе пациентки также вначале

ставили под сомнение болезнь Данона – для этого заболевание характерна умеренно прогрессирующая дистальная миопатия, которая плохо сочетается с лыжными и волейбольными достижениями. Лишь в Алтайском краевом кардиологическом диспансере было проведено современное полноценное обследование, включавшее МРТ сердца и биопсию миокарда, но и оно не позволило поставить нозологический диагноз. Основную интригу внесла интерпретация данных биопсии в пользу амилоидоза. При пересмотре микропрепаратов, окрашенных конго красным, мы наблюдали лишь неспецифическое свечение, еще раз убедившись в важности такого теста, как оценка свечения в поляризуемом свете: обязательного для амилоидоза яблочно-зеленого свечения в препаратах не было. Повторная окраска препаратов миокарда конго красным в нашей лаборатории вообще дала отрицательный результат. Произведено дополнительное окрашивание ШИК-реактивом, которое всегда должно применяться при подозрении на болезнь накопления, и оно оказалось информативным.

Однако и до получения результатов повторного исследования морфологического материала диагноз амилоидоза представлялся нам крайне маловероятным. И это, в первую очередь, связано с возрастом больной – можно сказать, что в возрасте 15-18 лет амилоидоз сердца практически не бывает. Сердце поражается при нескольких формах амилоидоза (врожденный и приобретенный транстиретиновый, первичный AL, очень редко – AA-амилоидоз), однако ни одна из этих форм не развивается у детей. Наиболее рано (но обычно не ранее 30 лет) развивается первичный AL-амилоидоз, однако это одновременно и наиболее злокачественная форма амилоидоза сердца, которая за три года без лечения, как правило, приводит к гибели больных. У нашей пациентки никаких признаков системного поражения, характерного для AL-амилоидоза или миеломной болезни, не было; для окончательного исключения диагноза проведено исследование на легкие цепи иммуноглобулинов, ожидаемо давшее отрицательный результат.

Кроме возраста, диагнозу амилоидоза сердца противоречила ЭКГ: у пациентов с амилоидозом может не быть снижения вольтажа комплексов QRS, патологических зубцов Q или комплексов QS [4], но и столь выраженный синдром гипертрофии ЛЖ для них не характерен. ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ наблюдаются обычно при истинных болезнях накопления (когда патологическая субстанция скапливается внутри кардиомиоцитов и приводит к их псевдогипертрофии), тогда как при инфильтративных болезнях (к которым относится амилоидоз) электрически неактивная субстанция откладывается вокруг кардиомиоцитов, со временем приводя к значительному уменьшению ам-

плитуды электрического сигнала от них. Данные МРТ сердца, представленные нам в форме протокола, не были убедительны ни в отношении амилоидоза, ни в отношении какой-либо другой болезни накопления. Помимо амилоидоза, для которого характерно диффузное субэндокардиальное накопление гадолиния, относительно специфичный паттерн описывают при болезни Фабри (накопление в базальных отделах нижней боковой стенки ЛЖ [5]), однако накопление в тех же зонах возможно и при болезни Данона, и при митохондриальных миопатиях; построить на этом диагноз невозможно.

В нашем случае клиническая картина не была в полной мере патогномонична ни для одной из болезней накопления (не было поражения почек, нейропатии, пигментного ретинита, сахарного диабета, скелетных дисплазий, миопатии, ангиокератом и пр.), требовалась дифференциальная диагностика между несколькими заболеваниями, которая могла быть успешной только при выявлении патогенных мутаций. Из дополнительных возможностей не были использованы лишь иммуногистохимическое исследование на белок LAMP2 в миокарде (однако болезнь Данона была не самой вероятной, и в данном случае тест у женщины не был бы отрицательным) и определение уровней лактата и пирувата для оценки вероятности митохондриальных кардиомиопатий; в то же время исследование уровня альфа-галактозидазы для диагностики болезни Фабри у женщин значения не имеет. Проведение ДНК-диагностики (вплоть до полногеномного секвенирования при отрицательных результатах целевых исследований) было оптимальным и быстро дало окончательный результат.

Этапы диагностики можно представить следующим образом: выявление гипертрофии миокарда ЛЖ – определение ее первичного характера – получение данных в пользу болезни накопления (сомнительность диагноза истинной, саркомерной ГКМП) – безуспешные попытки нозологической клинко-лабораторной диагностики (в т.ч. с ошибочным предположением об амилоидозе на основании биопсии миокарда) – целевая генетическая диагностика. Следует отметить, что в этом ряду могло не быть биопсии миокарда – вероятность амилоидоза в возрасте 18 лет заведомо была крайне мала, а для дифференциальной диагностики отдельных болезней накопления биопсия миокарда не дает достаточно сведений, подтверждая обычно лишь групповой диагноз (накопление ШИК-реактива), что полезно, но не обязательно. При наличии такой возможности мы бы рекомендовали сразу прибегать к ДНК-диагностике.

Случаи болезни Данона у женщин неоднократно описаны в литературе [6-8]. По результатам анализа 146 опубликованных в литературе случаев болезни

женщины составили 38% больных [9]; их главными особенностями были не только меньшая частота внесердечных проявлений, но и более частое выявление фенотипа дилатационной кардиомиопатии (29,3%), в то время как поражение сердца у мужчин в 96,2% случаев протекало как ГКМП. В целом, как это свойственно X-сцепленным доминантным заболеваниям, она протекает у женщин менее тяжело, чем у мужчин, однако известны случаи и трансплантации сердца по поводу терминальной ХСН, в том числе, у женщин старше 40 лет [10], и внезапной смерти у пациенток с признаками предвозбуждения и АВ блокады, что расценено авторами как аритмогенный фенотип болезни [11]. В то же время до развития аритмических событий эти женщины могли оставаться бессимптомными, имея лишь структурные изменения в миокарде (например, отсроченное накопление по данным МРТ). В китайской серии наблюдений все 3 женщины с патогенными мутациями в гене *LAMP2* оставались бессимптомными при наличии у них изменений на ЭКГ и умеренной гипертрофии ЛЖ по данным ЭХО-КГ [8].

В 2019 г. опубликованы результаты наблюдения в испанском регистре пациентов с болезнью Данона, включающем 27 больных: мужчинам, как это подтверждают и наши наблюдения, была свойственна существенно большая частота внекардиальных проявлений – миопатия отмечена у 80% мужчин, расстройства обучения – у 83% и зрительные нарушения – у 63% (в сравнении с 5%, 0% и 27% у женщин) [7]. Кардиальные симптомы появлялись у женщин существенно позже, чем у мужчин (в среднем в 37 и в 23 года соответственно), а неблагоприятные исходы (смерть/трансплантация) после 4 лет наблюдения возникали реже (в 43% и 67%, соответственно). Тем не менее, назвать течение благоприятным у них тоже нельзя. По данным комплексного анализа неблагоприятные исходы наблюдались у мужчин и женщин одинаково часто (в 37% и 32%), но у женщин они наступали позднее (в 21 и в 38 лет, соответственно) [9].

Наиболее сложным, как и при многих других генетически детерминированных кардиомиопатиях, является вопрос профилактической терапии (в т. ч. профилактики внезапной смерти) у бессимптомных или малосимптомных носителей мутаций, что как раз более характерно для женщин. Закономерно, что при небольшой давности изучения болезни и ведущей роли ХСН в ряду причин смерти специальные рекомендации по имплантации ИКД при болезни Данона не разработаны. В большинстве случаев для определения риска внезапной смерти пользуются калькулятором, предложенным, в первую очередь, для саркомерной ГКМП [1]. Ко многим больным на стадии декомпенсации применимы также рекомендации по имплантации ИКД при дилатационной кардиомиопатии,

в т.ч. такое показание, как необходимость дожития до трансплантации сердца.

Мы исходили из наличия у нашей больной показаний к постоянной кардиостимуляции (атриовентрикулярная блокада с паузами более 3 с и невозможность назначения адекватных доз бета-адреноблокаторов) в сочетании с дополнительными факторами риска внезапной смерти (неустойчивая желудочковая тахикардия). С учетом выраженной гипертрофии ЛЖ и дилатации ЛП расчетный риск внезапной смерти превысил у нее 8% – в этой ситуации имплантация обычного ЭКС не могла быть оптимальной. В дальнейшем можно ожидать прогрессирования сердечной недостаточности (в эксплантированных сердцах описывают выраженный фиброз [11], чего мы пока не наблюдали), которое рано или поздно поставит вопрос о трансплантации сердца. С учетом уже имеющейся ХСН очень сомнительной выглядит перспектива беременности у нашей больной, хотя случаи успешного вынашивания беременности у бессимптомных женщин описаны [11]. Безусловно, необходим полный отказ пациентки от занятий спортом и тщательное наблюдение за ней с периодичностью не реже раза в полгода, которое позволит при необходимости своевременно перейти к более активной лечебной тактике.

Заключение

Представлено наблюдение болезни Данона у женщины 18 лет с неотягощенным семейным анамнезом, верифицированной с помощью ДНК-диагностики (выявлена мутация с.731delG). Особенности данного случая стали женский пол пациентки, раннее развитие ФП (не позднее 15 лет) в сочетании с атриовентрикулярной блокадой на фоне регулярных занятий спортом и отсутствие врачебного внимания к этой проблеме на протяжении 3-х лет, умеренная на сегодня степень гипертрофии ЛЖ (до 17 мм), ее диффузный характер и одновременное вовлечение правого желудочка, развитие ХСН вследствие выраженных рестриктивных нарушений при сохранной ФВ, ошибочный диагноз амилоидоза сердца по данным биопсии миокарда, опровергнутый при повторном исследовании. С учетом наличия пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и высокого расчетного риска внезапной смерти имплантирован ИКД, проводится антикоагулянтная и кардиотропная терапия, необходимо регулярное наблюдение для своевременной постановки вопроса о трансплантации сердца.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39):2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019].
3. Biagini E., Olivetto I., Iacone M., et al. Significance of sarcomere gene mutations analysis in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;114(5):769-76. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.05.065.
4. Rapezzi C., Merlino G., Quarta C.C., et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
5. Perry R., Shah R., Saiedi M., et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1230-42. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.11.039.
6. Toib A., Grange D.K., Kozel B.A., et al. Distinct clinical and histopathological presentations of Danon cardiomyopathy in young women. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):408-10. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.019.
7. Stevens-Lapsley J.E., Kramer L.R., Balter J.E., et al. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):908-14. DOI:10.1002/mus.21811.
8. He J.Q., Wang Y., Meng Y., et al. Clinical characterization of patients with Danon disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(7):594-7.
9. Brambatti M., Caspi O., Maolo A., et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes. *Int J Cardiol*. 2019; 286:92-98. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
10. Samad F., Jain R., Jan M.F., et al. Malignant cardiac phenotypic expression of Danon disease (LAMP2 cardiomyopathy). *Int J Cardiol*. 2017;245:201-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.06.031.
11. Miani D., Taylor M., Mestroni L., et al. Sudden death associated with Danon disease in women. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):406-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.09.024.

About the Authors:

Olga V. Blagova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Evgeniya A. Kogan – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, Sechenov University

Vsevolod P. Sedov – MD, PhD, Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Sechenov University

Yulia A. Lutokhina – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Alexander V. Nedostup – MD, PhD, Professor, Researcher, Cardiology Research Department, Sechenov University

Anna V. Ott – MD, PhD, Cardiologist, Altai Regional Cardiological Dispensary

Lucianna M. Dashinemaeva – Junior Researcher, Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Elena V. Zaklyazminskaya – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Сведения об авторах:

Благова Ольга Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Коган Евгения Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, Сеченовский Университет

Седов Всеволод Парисович – д.м.н., профессор, кафедра лучевой диагностики, Сеченовский Университет

Лутохина Юлия Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

Недоступ Александр Викторович – д.м.н., профессор, н.с., Научно-исследовательский отдел кардиологии, Сеченовский Университет

Отт Анна Владимировна – к.м.н., кардиолог, Алтайский краевой кардиологический диспансер

Дашинемаева Люцианна Михайловна – м.н.с., лаборатория медицинской генетики, РНЦХ им. академика Б.В. Петровского

Заклязьминская Елена Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, РНЦХ им. академика Б.В. Петровского