



Болезнь Данона у женщин: современный взгляд на проблему: серия клинических случаев

Мясников Р. П.¹, Нефедова Д. А.¹, Кузина Н. Н.¹, Куликова О. В.¹, Гагарина Е. В.^{1,2}, Мершина Е. А.², Драпкина О. М.¹

Введение. Болезнь Данона — редкая кардиомиопатия (КМП) с мультисистемным поражением, которая связана с полиморфизмами гена *LAMP2*, кодирующего лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2 (*LAMP2*). Данный белок является важнейшим регулятором аутофагии и продуцируется преимущественно в миокарде, скелетных мышцах и головном мозге, что находит отражение в классической триаде заболевания: гипертрофическая КМП, скелетная миопатия и когнитивные нарушения. Болезнь Данона характеризуется максимальной пенетрантностью независимо от пола, тогда как экспрессивность значительно менее предсказуема у женщин, учитывая X-сцепленный доминантный тип наследования и мозаицизм клеточной продукции протеина *LAMP2* в результате случайной инактивации одной из X-хромосом.

Краткое описание. В статье представлены два клинических случая, демонстрирующие различные варианты течения заболевания у женщин с болезнью Данона. Проведены анализ данных историй болезни, оценка клинической картины, результатов лабораторного и инструментального обследования.

Обсуждение. В последние годы широкое развитие молекулярно-генетической диагностики и методов визуализации привело к накоплению информации о естественном течении и прогнозе болезни Данона. Стало понятно, что у пациенток женского пола с болезнью Данона, прежде рассматриваемых, в основном, как носителей мутации, клинические проявления могут варьировать от малосимптомных фенотипов с изолированным развитием КМП до тяжелых форм заболевания с мультисистемным поражением и ранним дебютом. Повышение осведомленности практикующих врачей об особенностях течения болезни Данона у женщин, мультидисциплинарное обследование, а также проведение генетического исследования лежат в основе своевременных постановки диагноза, стратификации риска и начала лечения.

Ключевые слова: болезнь Данона, *LAMP2*, женщины, болезнь накопления, кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, аритмия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, кардиофиброз, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Мясников Р. П. — к. м. н., руководитель лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, в. н. с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Нефедова Д. А. * — лаборант-исследователь лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний

сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0009-0000-3777-143X, Кузина Н. Н. — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0009-0007-0852-3331, Куликова О. В. — к. м. н., с. н. с. лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Гагарина Е. В. — м. н. с. отдела клинической кардиологии, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3629-0591, Мершина Е. А. — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами магнитно-резонансной и компьютерной томографии, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Драпкина О. М. — академик РАН, д. м. н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
da_nefedova@mail.ru

AB — атриовентрикулярный, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЖП — межжелудочковая перегородка, НРС — нарушения ритма сердца, РЧА — радиочастотная абляция, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, *LAMP2* — лизосома-ассоциированный мембранный протеин 2 (lysosomal-associated membrane protein-2), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 25.09.2024

Рецензия получена 29.10.2024

Принята к публикации 11.11.2024



Для цитирования: Мясников Р. П., Нефедова Д. А., Кузина Н. Н., Куликова О. В., Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Драпкина О. М. Болезнь Данона у женщин: современный взгляд на проблему: серия клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):6142. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6142. EDN MDUURV

Danon disease in women: a modern view of the problem: a case series

Myasnikov R. P.¹, Nefedova D. A.¹, Kuzina N. N.¹, Kulikova O. V.¹, Gagarina E. V.^{1,2}, Mershina E. A.², Drapkina O. M.¹

Introduction. Danon disease is a rare cardiomyopathy (CMP) with multisystem involvement, which is associated with lysosome-associated membrane protein 2 (*LAMP2*) gene polymorphisms. This protein is the most important regulator of autophagy and is produced mainly in the myocardium, skeletal muscles and brain. This is reflected in the classic disease triad: hypertrophic CMP, skeletal myopathy and cognitive impairment. Danon disease is characterized by maximum penetrance regardless of sex. Expressivity is much less predictable in women, given the X-linked dominant inheritance and mosaicism of cellular production of the *LAMP2* protein as a result of random inactivation of one of the X chromosomes.

Brief description. The article presents two clinical cases demonstrating different disease courses in women with Danon disease. The analysis of case records, clinical performance, paraclinical data were carried out.

Discussion. In recent years, the widespread development of molecular genetic diagnostics and imaging methods has led to the accumulation of data on natural course and prognosis of Danon disease. It became clear that in female patients with Danon disease, previously considered mainly as mutation carriers, clinical manifestations can vary from low-symptom phenotypes with isolated CMP to severe multisystemic involvement and early onset. Raising awareness among practitioners

about the Danon disease specifics in women, multidisciplinary examination, and genetic testing are the basis for timely diagnosis, risk stratification, and treatment initiation.

Keywords: Danon disease, LAMP2, women, storage disease, cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure, arrhythmia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, cardiac fibrosis, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Myasnikov R.P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Nefedova D.A.* ORCID: 0009-0000-3777-143X, Kuzina N.N. ORCID: 0009-0007-0852-3331, Kulikova O.V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Gagarina E.V. ORCID: 0000-0003-3629-0591, Mershina E.A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: da_nefedova@mail.ru

Received: 25.09.2024 **Revision Received:** 29.10.2024 **Accepted:** 11.11.2024

For citation: Myasnikov R.P., Nefedova D.A., Kuzina N.N., Kulikova O.V., Gagarina E.V., Mershina E.A., Drapkina O.M. Danon disease in women: a modern view of the problem: a case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):6142. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6142. EDN MDUURV

Ключевые моменты

- Болезнь Данона — кардиомиопатия с мульти-системным поражением, связанная с полиморфизмами гена *LAMP2* и характеризующаяся триадой проявлений: гипертрофическая кардиомиопатия, скелетная миопатия и когнитивные нарушения.
- X-сцепленное доминантное наследование заболевания и асимметричная инактивация одной из X-хромосом в каждой клетке у женщин лежат в основе развития широкого спектра клинических проявлений: не только легких, но и крайне тяжелых.
- Пациентов женского пола не следует рассматривать лишь как носителей заболевания, поскольку это может повлечь недооценку ранних симптомов, отсрочить постановку диагноза и начало лечения.
- В статье представлены два клинических случая, отражающих различные варианты течения заболевания у женщин с болезнью Данона.

Болезнь Данона — редкая кардиомиопатия (КМП) с мультисистемным поражением, связанная с полиморфизмами гена *LAMP2*, кодирующего лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2 (*LAMP2*). Исходя из названия, данный белок является важнейшим компонентом мембран лизосом и регулирует процесс аутофагии. Варианты гена *LAMP2* приводят к снижению экспрессии или полному отсутствию протеина, в результате чего нарушается цитоплазматический обмен и происходит накопление нерасщепленного гликогена и иного аутофагического материала с образованием крупных вакуолей. Следствием этого, в свою очередь, является гипертрофия клеток. Кроме того, возникает дисбаланс энергетического обмена с исходом в окислительный стресс и преждевременную гибель клеток пораженных органов

Key messages

- Danon disease is a cardiomyopathy with multi-system involvement associated with *LAMP2* gene polymorphisms and characterized by a following triad of manifestations: hypertrophic cardiomyopathy, skeletal myopathy, and cognitive impairment.
- X-linked dominant inheritance of the disease and asymmetric inactivation of one of the X chromosomes in each cell in women underlie the development of both mild and extremely severe manifestations.
- Female patients should not be considered only as disease carriers, since this may lead to underestimation of early symptoms, delay in diagnosis and treatment.
- The article presents two clinical cases reflecting different variants of the disease course in women with Danon disease.

и систем с развитием распространенных фиброзных изменений¹ [1-3].

Несмотря на то, что белок *LAMP2* продуцируется во всех тканях, наиболее выраженная его экспрессия наблюдается в миокарде, скелетных мышцах и головном мозге [1, 4]. Это находит отражение в классическом фенотипе болезни Данона, для которого характерна триада признаков: гипертрофическая КМП (ГКМП) (одна из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих среди наследственных заболеваний миокарда), скелетная миопатия и когнитивные нарушения. При этом кардиальные симптомы, как правило, превалируют в клинической картине, в то время как мышечные и неврологические проявления менее выражены и могут существенно различаться

¹ Taylor MRG, Adler ED. Danon Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; March 5, 2020.

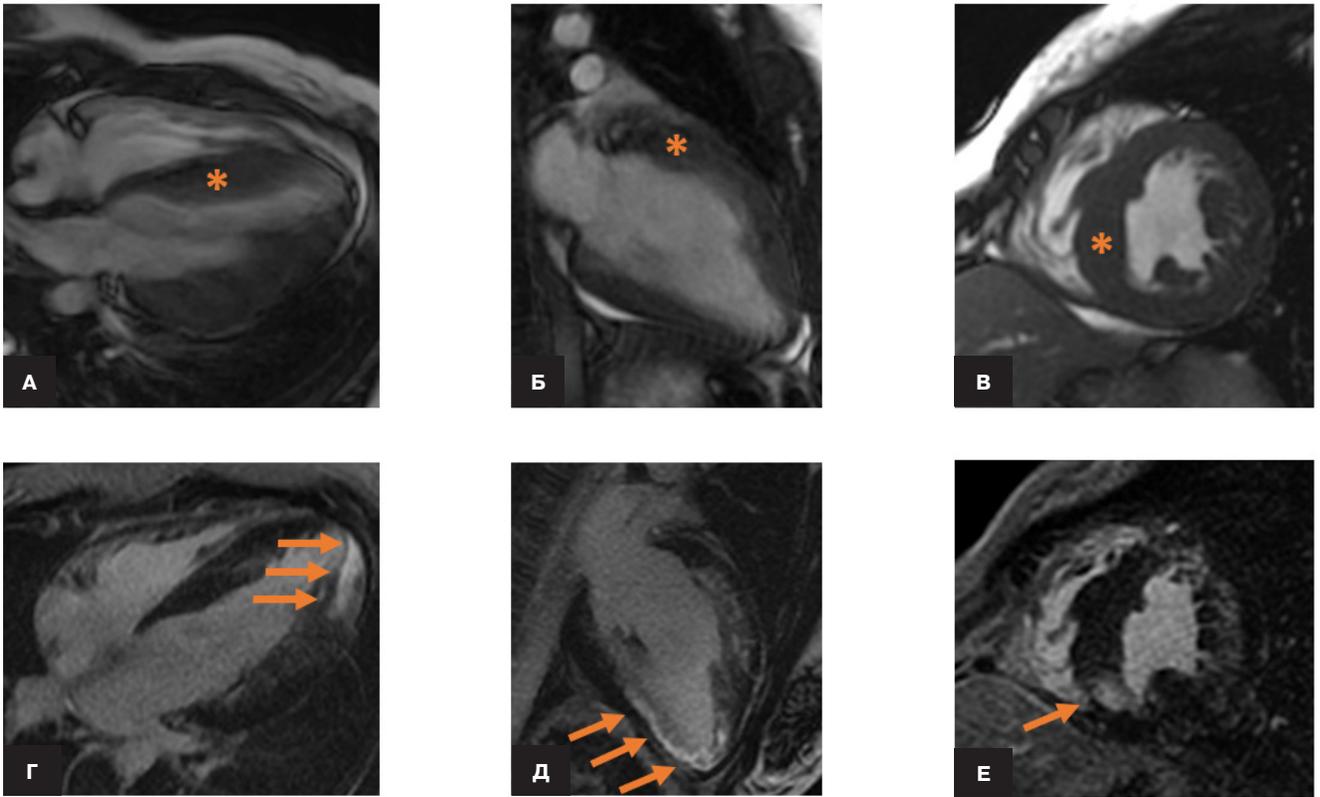


Рис. 1. МРТ сердца пациентки 1.

Примечание: (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, Б — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, В — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ; (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: Г — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, Д — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, Е — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

ЛЖ умеренно расширен (индексированный КДО ЛЖ — 102 мл/м² при норме 55-95 мл/м²), сократимость его не снижена, ФВ ЛЖ 57%. ПЖ умеренно расширен (индексированный КДО ПЖ — 104 мл/м² при норме 58-94 мл/м²), сократимость его не снижена, ФВ ПЖ 55%. Гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной миокарда на уровне среднего нижнеперегородочного сегмента до 19 мм.

* — гипертрофия миокарда ЛЖ. Стрелками указаны зоны интрамиокардиального и субэндокардиального контрастирования по боковой и нижней стенкам ЛЖ и в МЖП.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса.

[1, 5-8]. Помимо этого, также могут обнаруживаться признаки вовлечения в патологический процесс сетчатки, печени и легких [1].

Согласно литературным данным, болезнь Данона характеризуется максимальной пенетрантностью независимо от пола, тогда как экспрессивность значительно менее предсказуема у женщин, что может проявляться не только малосимптомным фенотипом, но и тяжелой КМП (вплоть до фульминантного течения), учитывая X-сцепленный доминантный тип наследования и мозаицизм клеточной продукции протеина LAMP2 в результате случайной инактивации одной из X-хромосом¹ [1].

В нашей статье представлены разные варианты течения заболевания у женщин с болезнью Данона.

Клинические случаи

На базе ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ) сформирован регистр пациентов с гипертрофией

миокарда, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование. Из этой когорты были выбраны пациенты с вариантами гена *LAMP2*. Проведены анализ данных историй болезни, оценка клинической картины, результатов выполненного лабораторного и инструментального обследования.

Клинический случай 1. Пациентка 21 года, нормостенического телосложения. Рост — 171 см, вес — 71 кг. В 2017г в возрасте 14 лет при плановой регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) впервые были выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и полная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) верифицирована концентрическая симметричная ГЛЖ до 1,8 см без признаков обструкции полости и выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ). На основании проведенных обследований был установлен диагноз ГКМП. В 2019г выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием (рис. 1), по результатам которой выявлены эксцен-

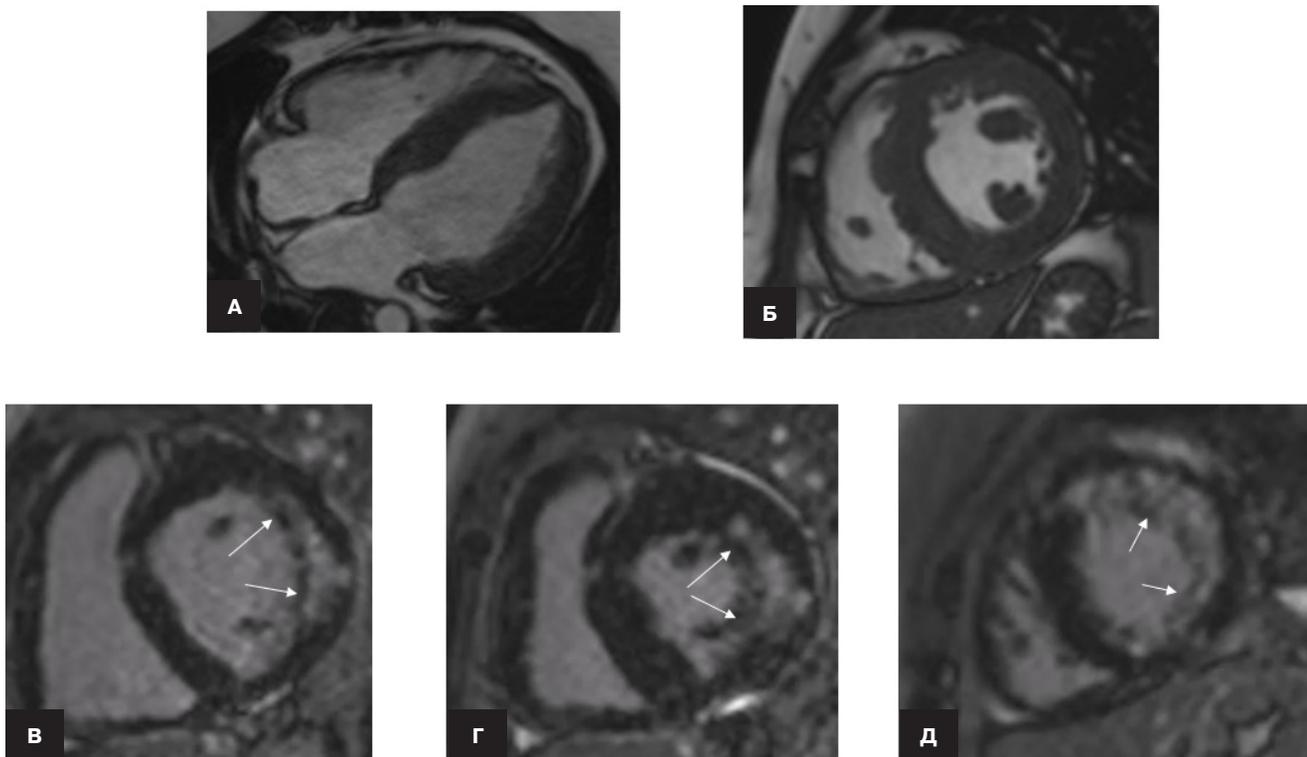


Рис. 2. МРТ сердца пациентки 2.

Примечание: (А, Б) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, Б — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ; (В-Д) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: В — короткая ось на уровне базальных сегментов ЛЖ, Г — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ, Д — короткая ось на уровне апикальных сегментов ЛЖ.

Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ: толщина МЖП до 14 мм, толщина задней стенки ЛЖ до 15 мм, индекс массы миокарда ЛЖ — 129 г/м, гипертрофия папиллярных мышц (толщина передней мышцы — 16 мм, задняя мышца имеет 2 головки). ЛЖ расширен (КДО ЛЖ — 181 мл, КСО ЛЖ — 58 мл), сократимость его не снижена, ФВ ЛЖ 68%. Стрелками указаны участки диффузно-сливного интрамиокардиального накопления контраста по боковой, передней и нижней стенкам ЛЖ неишемического генеза.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса.

трическая асимметричная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) до 1,9 см, толщина боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) до 1,6 см), протяженные участки замедления перфузии и отсроченного контрастирования, расположенные в ЛЖ субэндокардиально и интрамиокардиально (суммарный объем фиброзных изменений составлял 15% массы миокарда ЛЖ), что было расценено как сочетание ишемических и первичных фиброзных изменений. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлен вероятно-патогенный вариант гена *LAMP2*. С антифибротической целью был назначен спиронолактон. В 2020г по данным ЭхоКГ отмечалось нарастание ГЛЖ до 2,3 см. С лета 2021г пациентка отметила появление одышки при физической нагрузке (ФН), а также однократный приступ учащенного сердцебиения, в связи с чем в декабре 2021г была впервые госпитализирована в НИИЦ ТПМ. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на "чистом фоне" отмечались синусовая брадикардия (средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) 53 уд./мин), атриовентрикуляр-

ная (АВ) блокада I степени, пробежки наджелудочковой тахикардии, пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ). По данным ЭхоКГ — выраженная симметричная ГЛЖ без обструкции полости и ВТЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 66%, диастолическая дисфункция ЛЖ III типа (рестриктивного), незначительная дилатация левого предсердия (ЛП), митральная регургитация 2 степени. В анализах крови наблюдалось повышение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 2400 пг/мл. Учитывая высокий риск внезапной сердечной смерти при расчете по шкале HCM Risk-SCD (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd) и распространенный фиброз миокарда, был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор (КВД). Инициирован прием бета-адреноблокаторов и диуретиков в низкой дозе, продолжен прием спиронолактона. После выписки пациентка самостоятельно отменила все лекарственные препараты. В ноябре 2022г во время быстрой ходьбы потеряла сознание и была госпитализирована в стационар, где при проверке КВД зафиксирован пароксизм ЖТ с трансфор-

мацией в фибрилляцию желудочков (ФЖ), купированный разрядом 41 Дж. По ХМ-ЭКГ регистрировались частая желудочковая экстрасистолия (3163/сут.) и пробежки ЖТ. Пациентке было рекомендовано увеличение дозы бисопролола до 7,5 мг/сут., однако от приема терапии отказывалась. При плановой проверке КВД в октябре 2023г суммарно зарегистрировано 15 эпизодов доставки шоковой терапии по поводу ЖТ/ФЖ (все эпизоды на фоне высокой ЧСС ~140 уд./мин). В динамике по данным ЭхоКГ отмечалось снижение ФВ ЛЖ до 50%. Был инициирован прием атенолола 50 мг/сут., при контрольном ХМ-ЭКГ ЖТ не было. В последующем потери сознания, срабатывания КВД не рецидивировали, назначенную терапию принимала регулярно, однако с начала 2024г пациентку начали беспокоить учащенное сердцебиение, жжение в груди и одышка при незначительной ФН. По данным ЭхоКГ от марта 2024г отмечались тенденция к дилатации левых камер сердца (ЛП 4,2 см, конечно-диастолический размер ЛЖ 5,2 см), снижение ФВ ЛЖ до 40%, акинез апикальных сегментов ЛЖ с распространением на средний сегмент МЖП, снижение сократимости правого желудочка (TAPSE 1,0 см), а также определялся тромб 2,2×1,5×0,8 см в верхушке ЛЖ. Госпитализирована в НМИЦ ТПМ в апреле 2024г, где начат прием варфарина, а также квадротерапия сердечной недостаточности (СН). В анализах крови отмечалось нарастание NT-proBNP до 3824 пг/мл, тропонина I до 104,7 пг/мл, а также повышение креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Проведена коронароангиография, по данным которой коронарные артерии интактны. При проверке КВД эпизодов ЖТ/ФЖ не было. После выписки пациентка чувствовала себя относительно удовлетворительно, при контрольной ЭхоКГ от июля 2024г данных за тромбоз ЛЖ не получено, сохранялись снижение ФВ ЛЖ до 40% и акинез верхушечных сегментов ЛЖ. Продолжена терапия СН и антикоагулянтная терапия, запланировано обследование в динамике через 3 мес.

Клинический случай 2. Пациентка 31 года, нормостенического телосложения. Рост — 172 см, вес — 93 кг. В анамнезе профессиональные занятия балльными танцами в течение 15 лет. В 2017г в возрасте 24 лет при плановом обследовании выявлена ГКМП без обструкции полости и ВТЛЖ. С 2019г пациентка начала отмечать эпизоды учащенного неритмичного сердцебиения, при ХМ-ЭКГ регистрировались феномен предвозбуждения желудочков, частая наджелудочковая экстрасистолия, пробежки наджелудочковой тахикардии. В апреле 2019г были проведены электрофизиологическое исследование сердца и радиочастотная абляция (РЧА) медленных путей АВ-соединения, однако после операции сохранялись приступы нарушений ритма сердца (НРС). В августе

2020г при повторном электрофизиологическом исследовании верифицирована фибрилляция предсердий (ФП), выполнена криобаллонная абляция устьев легочных вен, назначена терапия соталолом 160 мг/сут. с положительным эффектом. С июня 2021г после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции у пациентки возобновились приступы учащенного сердцебиения, по данным ХМ-ЭКГ выявлено атипичное трепетание предсердий (ТП). По ЭхоКГ от января 2022г отмечались ГЛЖ до 1,6 см, признаки фиброзных изменений миокарда нижней и боковой стенок ЛЖ, незначительная дилатация ЛП. В феврале 2022г выполнена РЧА кавотрикуспидального истмуса, пограничного гребня, верхней полой вены. Назначался амиодарон 200 мг/сут., однако после выписки сохранялись частые симптомные пароксизмы ФП/ТП, в связи с чем в дальнейшем амиодарон был заменен на бисопролол 5 мг/сут. В апреле 2022г проведена МРТ сердца с гадолинием (рис. 2), по результатам которой описаны симметричная ГЛЖ до 1,5 см, обширная сливная зона интрамиокардиального фиброза ЛЖ, при этом характер накопления контраста, высокое время T1 и увеличение ECV не позволяли исключить фенокопию ГКМП (болезни накопления/гликогеновые болезни). В ноябре 2022г пациентка впервые была госпитализирована в НМИЦ ТПМ, где выполнено высокоплотное картирование предсердий с последующей РЧА аритмогенных зон левого и правого предсердий. Взят анализ крови с целью проведения молекулярно-генетического исследования. В декабре 2022г — рецидив ФП без дальнейшего восстановления синусового ритма. По данным ХМ-ЭКГ от февраля 2023г — ритм ФП с ЧСС 78-126-141 уд./мин, 1 эпизод ширококомплексной тахикардии с частотой желудочковых сокращений 180 уд./мин длительностью 2 секунды (расценено как aberrация проведения), частая желудочковая экстрасистолия (3254/сут.). На фоне сохраняющейся тахисистолии у пациентки отмечались нарастание одышки и симптомная гипотония. Амбулаторно увеличена доза бисопролола без значимого эффекта, в связи с чем в июне 2023г была повторно госпитализирована в НМИЦ ТПМ, где выполнена электрическая кардиоверсия с последующим назначением амиодарона по насыщающей схеме в комбинации с бисопрололом. При проведении молекулярно-генетического исследования был выявлен нуклеотидный вариант chrX:120455543dup в гетерозиготном состоянии гена *LAMP2*. В анализах крови обращало на себя внимание повышение КФК, АСТ, ЛДГ, а также NT-proBNP до 962 пг/мл. Инициирована прогноз-модифицирующая терапия: дапаглифлозин, спиронолактон. После выписки отмечалось возобновление ФП. Учитывая неэффективность антиаритмической терапии, выраженную тахисистолию, невозможность назначения адекватной

ритм-урежающей терапии в связи со склонностью к гипотонии, принято решение о выполнении деструкции АВ-соединения. Первым этапом в августе 2023г проведена операция имплантации однокамерного электрокардиостимулятора. Вторым этапом планировалось проведение РЧА АВ-соединения, однако при поступлении в стационар в ноябре 2023г у пациентки зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 63 уд./мин. Проведена нагрузочная проба, по результатам которой НРС спровоцировано не было. По ЭхоКГ — без динамики. В связи с восстановлением синусового ритма принято решение отказаться от операции деструкции АВ-узла, продолжена терапия амиодароном в комбинации с биспрололом. При контрольном обследовании в феврале 2024г сохранялся синусовый ритм, НРС не рецидивировали, отмечалось повышение толерантности к ФН. В настоящее время в отношении дальнейшей тактики ведения пациентки решается вопрос об имплантации КВД/ресинхронизирующего устройства, учитывая наличие болезни Данона с распространенным интрамиокардиальным фиброзом и ассоциированный с этим повышенный риск внезапной сердечной смерти.

Обсуждение

В последние годы более широкое распространение визуализирующих и молекулярно-генетических методов диагностики, а также активный научный интерес привели к накоплению информации относительно естественного течения и прогноза болезни Данона, в т.ч. о тяжести заболевания не только у пациентов мужского пола, гомозиготных по полиморфизмам гена *LAMP2*, но и у гетерозиготных женщин [1, 5, 7, 9-14].

Ведущим клиническим проявлением болезни Данона является тяжелая кардиальная патология. У большей части пациентов, независимо от гендерной принадлежности, отмечаются симптомы и признаки СН, что было подчеркнуто в систематическом обзоре Brambatti M, et al. (2019), в котором проанализированы данные 146 пациентов (90 мужчин и 56 женщин) с верифицированным диагнозом болезни Данона, при этом у 92,5% больных имелась клиника нарушений сердечной деятельности [1, 7].

Однако наблюдаются значимые различия в типе ремоделирования миокарда в связи с полом: в то время как для мужчин характерна ГКМП, приводящая в 25% случаев к обструкции ВТЛЖ, у женщин может обнаруживаться как гипертрофический, так и дилатационный или гипокинетический недилатационный фенотипы в 30-50% случаев [1]. Так, в ранее упомянутой работе Brambatti M, et al. (2019) ремоделирование по гипертрофическому типу отмечалось в 96,2% случаев у пациентов мужского пола и в 70,3% — у лиц женского пола; дилатационная КМП у женщин наблюдалась с меньшей частотой — в 29,3% случаев [7].

Тем не менее в настоящий момент достоверно неизвестно, является ли дилатационный фенотип у женщин независимым видом ремоделирования или же он выступает как этап клинического континуума заболевания, при котором первично развивается гипертрофия миокарда, а затем, вследствие гибели кардиомиоцитов и заместительного фиброза, сердце становится гипокинетическим и далее дилатированным. В нередких случаях относительно благоприятного и медленно прогрессирующего течения болезни Данона у лиц женского пола может быть не диагностирована длительный период времени до наступления поздних стадий заболевания [1, 9, 14]. В 1 клиническом примере отчетливо видно прогрессирование болезни от выраженной гипертрофии миокарда с массивным фиброзом до постепенной дилатации полостей со снижением ФВ ЛЖ на протяжении 7 лет.

Также стоит отметить, что у женщин наблюдается более выраженное и частое снижение ФВ ЛЖ по сравнению с мужчинами, у которых глобальная сократимость нередко остается сохранной вплоть до поздних стадий заболевания [1, 15]. В частности, Lotan D, et al. (2020) были опубликованы результаты многоцентрового исследования, согласно которым отмечалось снижение ФВ до $28 \pm 13\%$ у 59% женщин (из 27 вошедших в исследование) и до $34 \pm 11\%$ у 40% мужчин (из 30 участвовавших) [5]. Это также нашло отражение у нашей пациентки (клинический случай 1).

Наблюдаемый диффузный и прогрессирующий фиброз является морфологическим субстратом электрической нестабильности миокарда и часто приводит к развитию нарушений ритма и проводимости сердца. Ранними проявлениями болезни Данона могут выступать укорочение интервала PQ и/или наличие дельта-волны на ЭКГ, суправентрикулярные тахикардии (включая ФП и ТП) и желудочковые аритмии, в частности, ЖТ и ФЖ, встречающиеся приблизительно у 60% пациентов. Нарушения проводимости аналогично широко распространены (от 35% до 50% больных) и могут быть представлены как блокадами синоатриального, так и АВ уровня, в т.ч. с наличием показаний к имплантации электрокардиостимулятора, а также нарушениями внутрижелудочковой проводимости [1, 8]. В наших клинических примерах отчетливо видно разнообразное течение заболевания. У пациентки 1 преобладали нарушения проводимости и жизнеугрожающие НРС, тогда как у пациентки 2, наоборот, ведущими стали наджелудочковые аритмии, не поддающиеся интервенционному лечению. Как правило, нарушения ритма и блокады у женщин манифестируют в более поздние сроки, чем у мужчин, однако в литературе описаны и случаи развития аритмий в раннем возрасте у девочек [16]. Распространенность НРС обычно сопоставима среди полов [5]. Так, феномен предвозбуждения часто наблюдается у представителей обоих

полов, но несколько реже у лиц женского пола (27%) по сравнению с мужчинами (69%) [1, 6, 17]. Кроме того, на ЭКГ нередко может обнаруживаться высокий вольтаж с изменениями реполяризации в рамках гипертрофии миокарда, что чаще отмечается у пациентов мужского пола [1].

Повсеместность экспрессии протеина LAMP2 во всех тканях и органах лежит в основе полисистемного поражения при болезни Данона. Однако, если для мужчин характерны экстракардиальные проявления, то у женщин данная симптоматика зачастую непредсказуема, может быть минимальна или отсутствовать вовсе [1, 2, 5-8].

Ведущим внесердечным проявлением выступает скелетная миопатия с преобладающим вовлечением проксимальных мышечных групп, что выражается в слабости, а также менее специфичных миалгии и снижении толерантности к ФН, которые, как правило, незначительны и преобладают у пациентов мужского пола. Наряду с этим в лабораторных анализах отмечается характерное повышение уровней аланинаминотрансферазы, АСТ, КФК и ЛДГ как маркеров продолжающегося повреждения миоцитов [1, 12]. Несмотря на отсутствие клинических проявлений миопатии, в крови у обеих пациенток было отмечено повышение КФК и ЛДГ, что расценено как системное проявление болезни Данона.

В целом, для женщин, гетерозиготных по полиморфизмам гена *LAMP2*, в большинстве случаев характерны более поздний дебют, медленное прогрессирование и мягкая клиническая картина заболевания, нежели у мужчин [1, 2, 5-8, 18]. Однако у наших пациенток болезнь дебютировала в молодом возрасте, и проявления в первом случае носили жизнеугрожающий характер с быстрым прогрессированием явлений СН, а во втором случае сопровождалась тяжелой клинической симптоматикой в виде непрерывно рецидивирующих гемодинамически значимых наджелудочковых аритмий. Неблагоприятное течение заболевания у лиц женского пола находит отражение и в работе Hong KN, et al. (2022), в которой проведен анализ данных 38 пациентов (19 женщин и 19 мужчин) с болезнью Данона, перенесших трансплантацию сердца. Средний возраст достижения указанного исхода составил 20,2 года, причем он был одинаков для обоих полов [12].

Исходя из вышесказанного, X-сцепленный доминантный тип наследования приводит к значительно более вариабельному, но не обязательно менее тяжелому течению заболевания у женщин по сравнению с пациентами мужского пола, в связи с чем не следует рассматривать их исключительно как носителей вариантов гена *LAMP2*, поскольку это может повлечь недооценку ранних симптомов, отсрочить постановку диагноза и начало лечения [1, 9, 10, 14]. Преимущественно поздний дебют, медленное прогрессирование, фенотипическое разнообразие и невыраженность или полное отсутствие экстракардиальных проявлений существенно затрудняют диагностику болезни Данона у лиц женского пола, которая может быть верифицирована случайным образом по результатам молекулярно-генетического исследования [1, 5]. Кроме того, невысокая распространенность данной нозологии может являться основой для некоторого пренебрежения в спектре дифференциально-диагностического поиска [10]. В связи с этим уровень внимания к болезни Данона должен оставаться высоким независимо от пола пациентов, а понимание патофизиологии и клинического течения заболевания может способствовать своевременной постановке диагноза, стратификации риска и началу лечения, а в будущем и отбору больных для генной терапии, проходящей в настоящее время клинические испытания [19].

Заключение

Болезнь Данона — КМП с мультисистемным поражением и X-сцепленным доминантным наследованием. Накопление и популяризация знаний об естественном течении и исходах заболевания, в т.ч. о возможности неблагоприятного прогноза у женщин, крайне важны для ранней диагностики и инициации лечения, особенно в эпоху прогрессивно развивающейся генной терапии наследственных КМП.

Информированное согласие

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на размещение информации в публикации.

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

Литература/References

- Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, et al. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients With Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(16):1628-47. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.014.
- Sugie K, Komaki H, Eura N, et al. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3507. doi:10.3390/ijms19113507.
- Endo Y, Furuta A, Nishino I. Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency. *Acta Neuropathol.* 2015;129(3):391-8. doi:10.1007/s00401-015-1385-4.
- Hong KN, Brambatti M, John S, et al. Recommendations and guidance on the diagnosis and management of Danon disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2021;9(1):25-33. doi:10.1080/21678707.2021.1882994.
- Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, et al. Clinical Profile of Cardiac Involvement in Danon Disease: A Multicenter European Registry. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(6):e003117. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003117.
- Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, et al. Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020;46(4):303-22. doi:10.1111/nan.12587.
- Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes. *Int J Cardiol.* 2019;286:92-8. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
- López-Sainz Á, Salazar-Mendiguchía J, García-Álvarez A, et al. Clinical Findings and Prognosis of Danon Disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(6):479-86. doi:10.1016/j.rec.2018.04.035.

9. Hedberg Oldfors C, Máthé G, Thomson K, et al. Early onset cardiomyopathy in females with Danon disease. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(6):493-501. doi:10.1016/j.nmd.2015.03.005.
10. Olivetto I, Favilli S. Rare X-linked storage heart diseases are tougher on men but not kind to women. *Int J Cardiol.* 2019;286:113-4. doi:10.1016/j.ijcard.2019.03.007.
11. Bottillo I, Giordano C, Cerbelli B, et al. A novel LAMP2 mutation associated with severe cardiac hypertrophy and microvascular remodeling in a female with Danon disease: a case report and literature review. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(5):423-31. doi:10.1016/j.carpath.2016.07.005.
12. Hong KN, Battikha C, John S, et al. Cardiac Transplantation in Danon Disease. *J Card Fail.* 2022;28(4):664-9. doi:10.1016/j.cardfail.2021.11.007.
13. Gandaeva L, Sonicheva-Paterson N, McKenna WJ, et al. Clinical features of pediatric Danon disease and the importance of early diagnosis. *Int J Cardiol.* 2023;389:131189. doi:10.1016/j.ijcard.2023.131189.
14. Samad F, Jain R, Jan MF, 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.
15. Rigolli M, Kahn AM, Brambatti M, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Danon Disease Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(2):514-6. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.011.
16. Blagova OV, Kogan EA, Sedov VP, et al. 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):231-9. (In Russ.) Благова О.В., Коган Е.А., Седов В.П. и др. Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом "амилоидоз" как проявление болезни Данона у женщины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(2):231-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-03-01.
17. Jhaveri S, Herber J, Zahka K, et al. Arrhythmias and fasciculoventricular pathways in patients with Danon disease: A single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):1932-8. doi:10.1111/jce.14049.
18. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Danilenko NG, et al. Danon disease: a rare systemic disorder with the LAMP2-cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(10):93-9. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Болезнь Данона: Редко выявляемое системное заболевание с LAMP2-кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(10):93-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-93-99.
19. Rossano J, Taylor M, Lin K, et al. Abstract 11117: Phase 1 Danon Disease Results: The First Single Dose Intravenous (IV) Gene Therapy (RP-A501) With Recombinant Adeno-Associated Virus (AAV9:LAMP2B) for a Monogenic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2022;(146):146:A11117. doi:10.1161/circ.146.suppl_1.11117.