



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

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

Фенотип семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии,
обусловленной делецией экзонов 2-10 генов *LDLR*: клинический случай

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у ребенка
с мышечной дистрофией Дюшенна: клинический случай

Семейная форма гипертрофической кардиомиопатии
со срединно-желудочковой обструкцией на фоне вариантов
в генах *MYH7*, *FHOD3* и *BAG3*: клинический случай

Тяжелый инфекционный эндокардит у пациента
с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией:
12 лет после сочетанной операции. Клинический случай

Сочетанная альтернация комплекса QRS и зубца T —
новый электрокардиографический феномен
при синдроме удлинённого интервала QT: клиническое наблюдение

В ФОКУСЕ:

Клинические случаи



2024;29(10S), дополнительный выпуск



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosccardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 03.12.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (10S) 2024

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревиевши А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиця-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (10S) 2024

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Мясников Р. П., Нefeldова 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 
- Моисеева А. М., Иванова О. Н., Емельянчик В. С.,
Емельянчик Е. Ю., Марилловцева О. В., Никулина С. Ю.,
Протопопов А. В.
Фенотип семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии,
обусловленной делецией экзонов 2-10 гена *LDLR*:
клинический случай 
- Татаринцева З. Г., Бабичева О. В., Барбухатти К. О.
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента
ST у ребенка с мышечной дистрофией Дюшенна:
клинический случай 
- Андреева С. Е., Марусова М. О., Борцова М. А.,
Костарева А. А.
Семейная форма гипертрофической кардиомиопатии
со среднежелудочковой обструкцией на фоне вариантов
в генах *MYH7*, *FHOD3* и *BAG3*: клинический случай 
- Лутохина Ю. А., Осадчая В. А., Морозова Н. В.,
Чичкова Н. В., Ганиева Н. А., Пигалицына М. А.,
Дземешкевич С. Л.
Тяжелый инфекционный эндокардит у пациента
с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией:
12 лет после сочетанной операции.
Клинический случай 

OPINION ON A PROBLEM

- 7 Myasnikov R. P., Nefedova D. A., Kuzina N. N.,
Kulikova O. V., Gagarina E. V., Merzhina E. A.,
Drapkina O. M.
Danon disease in women: a modern view
of the problem: a case series 
- 15 Moiseeva A. M., Ivanova O. N., Emelyanchik V. S.,
Emelyanchik E. Yu., Marilovtseva O. V., Nikulina S. Yu.,
Protopopov A. V.
Phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia
caused by deletion of *LDLR* gene exons 2-10: a case
report 
- 21 Tatarintseva Z. G., Babicheva O. V., Barbukhatti K. O.
ST-segment elevation acute coronary syndrome
in a child with Duchenne muscular dystrophy:
a case report 
- 27 Andreeva S. E., Marusova M. O., Bortsova M. A.,
Kostareva A. A.
Familial hypertrophic cardiomyopathy with midventricular
obstruction associated with *MYH7*, *FHOD3* and *BAG3* gene
variants: a case report 
- 34 Lutokhina Yu. A., Osadchaya V. A., Morozova N. V.,
Chichkova N. V., Ganieva N. A., Pigalitsyna M. A.,
Dzemeshevich S. L.
Severe infective endocarditis in a patient
with hypertrophic obstructive cardiomyopathy:
12 years after combined surgery.
A case report 

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Макаров Л. М., Акопян А. Г., Комолятова В. Н.,
Беспортный Д. А.
Сочетанная альтернация комплекса QRS и зубца Т —
новый электрокардиографический феномен при синдроме
удлиненного интервала QT: клиническое наблюдение 

CLINICAL OBSERVATION

- 40 Makarov L. M., Akopyan A. G., Komolyatova V. N.,
Besportochny D. A.
Combined QRS complex and T wave alternans —
a new electrocardiographic phenomenon
in long QT syndrome: a clinical observation 

Ответственные секретари дополнительного выпуска:

Керчева М. А. (Томск), Кручинова С. В. (Краснодар), Ляпина И. Н. (Кемерово), Скородумова Е. А. (Санкт-Петербург)

Responsible secretaries for the additional issue:

Kercheva M. A. (Tomsk), Kruchinova S. V. (Krasnodar), Lyapina I. N. (Kemerovo), Skorodumova E. A. (St. Petersburg)



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые коллеги,

Перед вами дополнительный выпуск **Российского кардиологического журнала**, в котором собраны статьи по типу "Клинический случай". Это особенный жанр научной статьи.

Отчеты о клинических случаях описывают медицинские проблемы пациента и клиническое ведение в научных или образовательных целях. Исторически сложилось так, что отчеты о случаях важны для (1) выявления новых или редких заболеваний, (2) оценки полезных и вредных последствий вмешательства/лечения и (3) медицинского образования.

Отчет о клиническом случае описывает историю в повествовательной форме, включает в себя представленные проблемы, клинические результаты, диагнозы, вмешательства, исходы (включая неблагоприятные события) и последующее наблюдение. Повествование включает в себя обсуждение обоснования любых выводов.

Еще в 2021г журнал ввел в обращение рекомендации по представлению клинических случаев для публикаций, в которых описаны виды рукописей: "клинический случай", "серия клинических случаев", "клиническое наблюдение (краткий клинический случай)", "случай и совет экспертов" (<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-16>).

Были разработаны (или переведены на русский язык) рекомендации по подготовке рукописей, содержащих описание клинических случаев CARE ЧЕК-ЛИСТ <https://disk.yandex.ru/i/AmjOndRnTJg5xg>; шаблон оформления рукописи, содержащей описание клинического случая https://disk.yandex.ru/i/sjkmNL-NCAB_w.

Журнал рассматривает рукописи о **клинических случаях**, в которых представлены новые выводы или новые стратегии ведения пациентов. Также интересны хорошо написанные и иллюстрированные отчеты о редких или классических состояниях. Рукописи о клинических случаях, представленные к публикации, должны быть сосредоточены на ценном клиническом уроке или обучающем моменте. Рутинные случаи приветствуются, если в них подробно описана конкретная проблема или новизна в диагностике или лечении. При необходимости следует ссылаться на соответствующие руководящие принципы клинической практики, принятые в Российской Федерации на основе действующих клинических рекомендаций.

Журнал предоставляет возможность публиковать **серии аналогичных случаев** или случаев, из которых могут быть сделаны аналогичные выводы. Серия случаев должна содержать описание каждого случая в серии. Крупные серии случаев не рассматриваются для публикации.

Журнал публикует статьи, в которых обсуждаются **проблемы, с которыми сталкивается отдельный врач или небольшая группа клиницистов**. Это не случаи, ориентированные на пациента. Они должны освещать проблему, с которой сталкивается врач, работающий в области кардиологии/сердечно-сосудистой хирургии (или тесно связанных специальностей). В этих статьях следует подробно описать возникшую проблему, указать, почему это может представлять интерес для других клиницистов, и попытаться решить проблему.

Клинический пример и обзор литературы не представляет интерес для публикации.

Журнал поощряет представление **случаев с междисциплинарной оценкой**. Сообщения должны быть представлены в виде круглых столов экспертов или консилиумов и освещать сердечно-сосудистую патологию, которая требует междисциплинарного подхода к диагностике и/или лечению. Большие кейсы совещаний экспертов также могут сопровождаться дополнительным графическим резюме, схематическим рисунком, обобщающим ключевые выводы статьи. Это изображение появится в аннотации и может быть использовано для привлечения читателей и продвижения статьи.

"Клинический случай" как жанр научной публикации имеет ценность, хотя в настоящее время такие публикации ложно интерпретируются как "тезисы" и размещаются в материалах к какой-нибудь конференции и конгрессу, хотя обязательно должны проходить процедуру серьезной научной оценки экспертом (рецензентом) с приложением оформленного экспертного заключения (рецензии).

С 2025г дополнительные выпуски с клиническими случаями будут выходить **регулярно** (пока установлен временной промежуток 6 месяцев), по мере поступления отрецензированных материалов для подготовки к публикации, в электронном виде. Принятым в печать статьям будут присваиваться выходные данные и, пока идет подготовка выпуска к публикации, тексты будут размещаться в **открытом доступе** в разделе "Принято в печать". Также опубликованные материалы размещаются на сайте РКЖ. Образование: <https://journal.scardio.ru/>. Такие элементы предоставления материала для клинического случая, как "Структурированное резюме (Введение, Краткое описание, Дискуссия (Обсуждение), Ключевые слова)", "Ключевые моменты", "Временная шкала" и оформленная "Презентация" — **являются обязательными** при отправке рукописи в редакцию журнала.

В этом выпуске собраны публикации, которые были тематически подготовлены для номеров: **Генетика в кардиологии и Кардиомиопатии и визуализирующие методики**, добавлено клиническое наблюдение, посвященное новому электрокардиографическому феномену.

С уважением,
Редакция "Российского кардиологического журнала"



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.

Дискуссия. 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

АВ — 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}, Merzhina 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 мультисистемным поражением, связанная с полиморфизмами гена *LAMP2* и характеризующаяся триадой проявлений: гипертрофическая кардиомиопатия, скелетная миопатия и когнитивные нарушения.
- Х-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, преобладают 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.

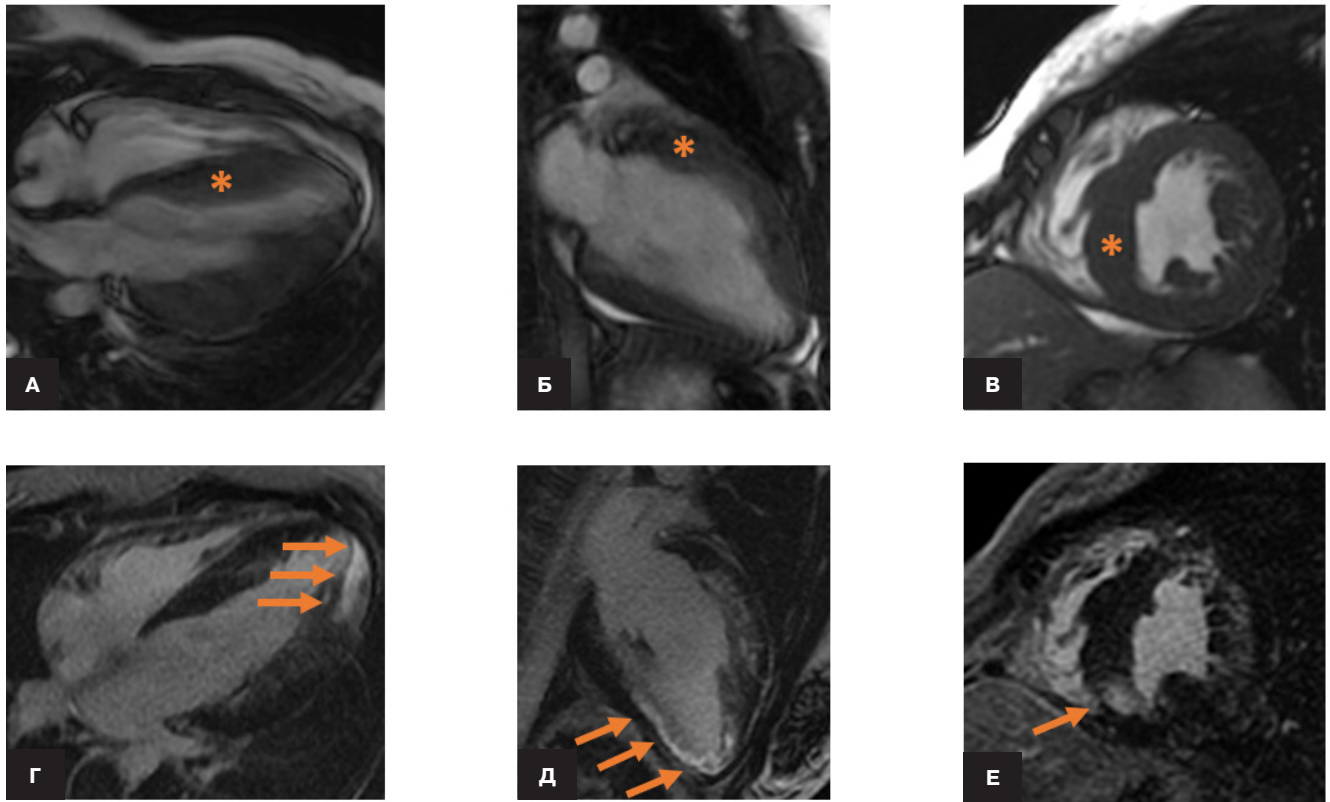


Рис. 1. МРТ сердца пациентки 1.

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-

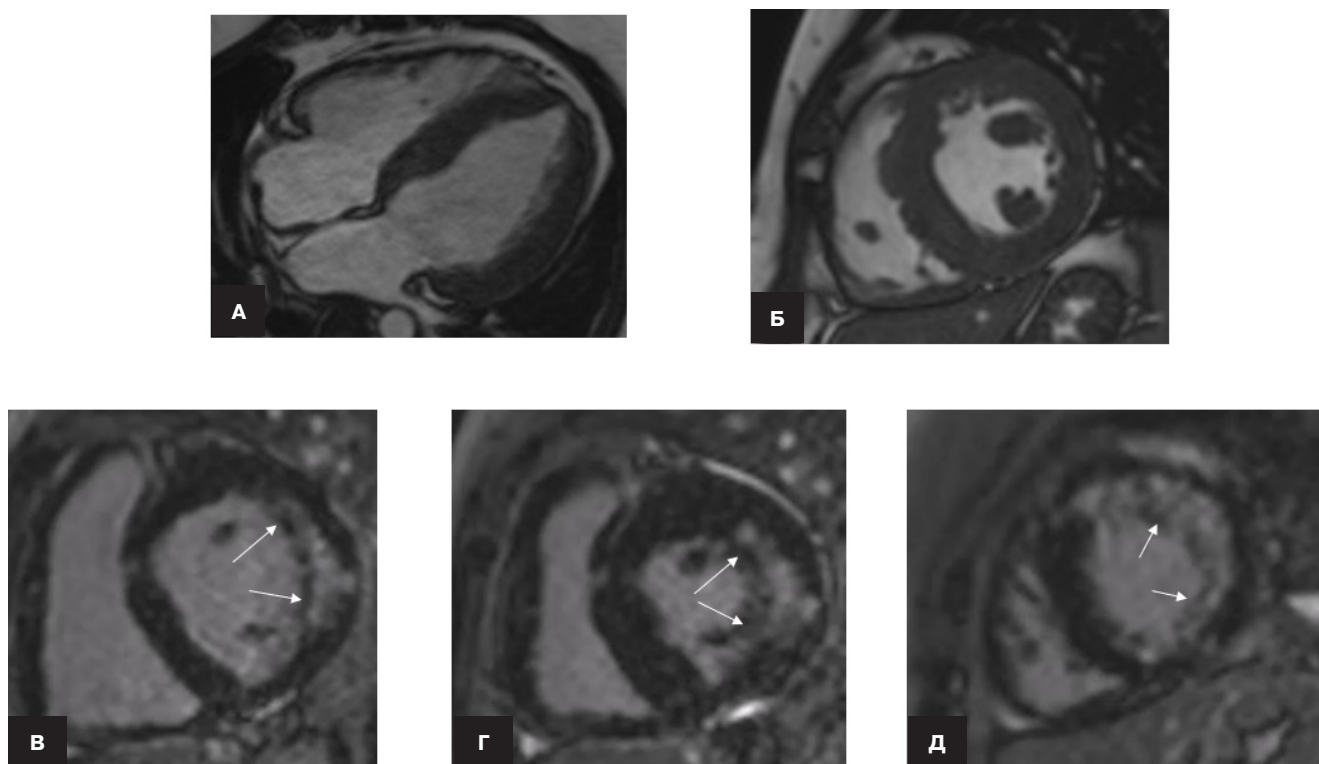


Рис. 2. МРТ сердца пациентки 2.

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 НМИЦ 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). Иницирован 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 аберрация 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 ВЛЖ, у женщин может обнаруживаться как гипертрофический, так и дилатационный или гипокINETический 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 гипокINETическим 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 предвзбуждения 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 ранних 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

Фенотип семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, обусловленной делецией экзонов 2-10 гена *LDLR*: клинический случай

Моисеева А. М.¹, Иванова О. Н.², Емельянчик В. С.¹, Емельянчик Е. Ю.¹, Мариловцева О. В.¹, Никулина С. Ю.¹, Протопопов А. В.¹

Введение. Анализ и сопоставление клинко-функциональных особенностей больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС) с данными молекулярно-генетического исследования позволяют уточнить характер течения заболевания и определить тактику наблюдения пациентов с учетом клинко-генетического статуса. Учитывая то, что в диагностике СГХС ведущими являются биохимические критерии, изучение семейных случаев дополняет представление о заболевании.

Краткое описание. Проведен анализ генеалогического и индивидуально-анамнеза, физикальное и общеклиническое обследование троих членов семьи, оценка расширенного липидного спектра, ультразвуковое исследование сосудов. Проведено двухэтапное молекулярно-генетическое исследование: на первом этапе — параллельное секвенирование 60 ассоциированных с СГХС генов, второй этап — оценка ДНК методом Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification гена, кодирующего рецептор липопротеинов низкой плотности (low density lipid receptor, *LDLR*), для выявления крупных делеций.

Дискуссия. Было выявлено, что у пациентов с делецией в экзонах 2-10 гена *LDLR* выявляются наиболее тяжелые клинко-лабораторные нарушения и раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

В семьях с СГХС выявляется наибольшая концентрация геномных нарушений, которые могут приводить к формированию атеросклеротического поражения сосудов даже у детей дошкольного возраста и могут потребовать выйти за рамки стандартной гиполипидемической терапии вплоть до применения новых биологических генно-инженерных препаратов.

Ключевые слова: семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистый риск, каскадный скрининг дислипидемий, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, миссенс-мутации, делеции, липопротеины низкой плотности.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н., руководителю Центра коллективного пользования "Молекулярные и клеточные технологии" Пожиленковой Елене Анатольевне за возможность хранения биологических образцов обследуемых; а также выражают глубочайшую признательность д.м.н., заведующей Лабораторией наследственных болезней обмена веществ и Лабораторией селективного скрининга Захаровой Екатерине Юрьевне за проведение двухэтапного молекулярно-генетического анализа у членов данной семьи.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ

Медико-генетический центр им. акад. Н. П. Бочкова Министерства образования и науки России, Красноярск, Россия.

Моисеева А. М. — аспирант 1-го года по направлению "Педиатрия", ORCID: 0009-0005-4002-6322, Иванова О. Н. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8366-2004, Емельянчик В. С.* — клинический ординатор 2-го года по направлению "Терапия", ORCID: 0000-0002-6447-0146, Емельянчик Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИПО, врач-кардиолог КГБУЗ ККБ, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Мариловцева О. В. — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и клинко-лабораторной диагностики ИПО, врач-кардиолог "Амбулаторного кардиологического диспансера" на базе краевой клинко-диагностической поликлиники при КГБУЗ ККБ, ORCID: 0000-0002-1323-2367, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, врач-кардиолог КМКБ № 20 им. И. С. Берзона, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения КГБУЗ ККБ, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vasogrow495@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, *LDLR* — low density lipid receptor, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, MLPA — multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

Рукопись получена 30.04.2024

Рецензия получена 24.06.2024

Принята к публикации 25.06.2024



Для цитирования: Моисеева А. М., Иванова О. Н., Емельянчик В. С., Емельянчик Е. Ю., Мариловцева О. В., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. Фенотип семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии, обусловленной делецией экзонов 2-10 гена *LDLR*: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):5927. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5927. EDN LTZCMT

Phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia caused by deletion of *LDLR* gene exons 2-10: a case report

Moiseeva A. M.¹, Ivanova O. N.², Emelyanchik V. S.¹, Emelyanchik E. Yu.¹, Marilovtseva O. V.¹, Nikulina S. Yu.¹, Protodopov A. V.¹

Introduction. Analysis and comparison of clinical and functional characteristics of patients with familial hypercholesterolemia (FH) with molecular genetics data make it possible to clarify the disease nature and determine the management strategy taking into account the clinical and genetic status. Considering that biochemical criteria are the leading ones in the diagnosis of FH, the study of family cases complements the disease understanding.

Brief description. An analysis of the genealogical and individual data, physical and general clinical examination of three family members, advanced lipid testing, and vascular ultrasound were performed. A two-stage molecular genetics study

was conducted as follows: the first stage involved parallel sequencing of 60 genes associated with FH; the second stage involved DNA assessment by the multiplex ligation-dependent probe amplification method of the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene to identify large deletions.

Discussion. Patients with deletions in *LDLR* gene exons 2-10 have the most severe clinical and laboratory abnormalities and early development of cardiovascular diseases. Families with FH have the highest concentration of genomic abnormalities that can lead to atherosclerosis lesions even in preschool children and may require non-standard lipid-lowering therapy, including biopharmaceuticals.

Keywords: familial heterozygous hypercholesterolemia, cardiovascular risk, cascade screening for dyslipidemia, atherosclerosis, coronary artery disease, missense mutations, deletions, low-density lipoproteins.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to Elena A. Pozhilenkova, PhD, Head of the "Molecular and Cellular Technologies" Research Sharing Center for the opportunity to store biological samples, and to Ekaterina Yu. Zakharova, MScD, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases and the Laboratory of Selective Screening for conducting a two-stage molecular genetic analysis of the family members.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Bochkov Medical Genetics Center, Krasnoyarsk, Russia.

Moiseeva A. M. ORCID: 0009-0005-4002-6322, Ivanova O. N. ORCID: 0000-0002-8366-2004, Emelyanchik V. S.* ORCID: 0000-0002-6447-0146, Emelyanchik E. Yu. ORCID: 0000-0001-5013-2480, Marilovtseva O. V. ORCID: 0000-0002-1323-2367, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Protopopov A. V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Corresponding author): vasogrow495@gmail.com

Received: 30.04.2024 **Revision Received:** 24.06.2024 **Accepted:** 25.06.2024

For citation: Moiseeva A. M., Ivanova O. N., Emelyanchik V. S., Emelyanchik E. Yu., Marilovtseva O. V., Nikulina S. Yu., Protopopov A. V. Phenotype of heterozygous familial hypercholesterolemia caused by deletion of *LDLR* gene exons 2-10: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):5927. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5927. EDN LTZCMT

Семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия (СГХС) имеет более высокую распространенность в Российской популяции по сравнению с европейскими, которая достигает 1:173 [1]. В странах, где отсутствует универсальный и/или таргетный скрининг, выявление пациентов с СГХС не превышает 1% от числа всех больных [2]. Это делает заболевание "невидимым" для большинства врачей амбулаторного звена, особенно, у пациентов до 40 лет; в результате СГХС диагностируется на этапе развития острых форм ишемической болезни сердца (ИБС). Особенно ярко это проявляется у молодых людей с СГХС и субклиническим течением атеросклеротических заболеваний [3].

Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с длительной экспозицией высоких концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), для стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых пациентов необходим анализ корреляции клинических симптомов СГХС и генетической архитектуры заболевания [1, 3].

Патогенные варианты гена рецептора ЛНП (low density lipid receptor, *LDLR*) обуславливают до 80-85% случаев СГХС. Функциональная роль рецептора ЛНП заключается в захвате и связывании частиц на поверхности печёночной клетки и её последующем

погружении в клетку для утилизации [4]. В базе вариантов Human Gene Mutation Database Professional 2022.1 описан 2331 уникальный патогенный вариант в *LDLR*. Из них 18% — это крупные перестройки. Основная причина таких перестроек — относительно высокая частота Alu повторов внутри гена *LDLR* — 2,2/1 т.п.н.

Аутосомно-доминантный тип наследования заболевания предполагает самую высокую его распространённость в группе наследственных болезней, наличие клинических проявлений у людей обоего пола и поражение 50% потомства в каждом поколении семьи. Так как главным признаком СГХС является ранний старт атеросклеротического поражения сосудов, сопоставление клинических особенностей заболевания с генотипом способно определить его пенетрантность и тяжесть клинических проявлений [5, 6]. Соответственно, ведущий вклад сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в смертность населения в России стимулирует поиск новых патогенных вариантов *LDLR* в разных регионах России [7].

Мы представляем клинический случай наблюдения троих членов семьи X. с СГХС, диагностированной до 40 лет. Среди родственников пробанда 1-2 степени родства обнаружена высокая концентрация пациентов с ранним стартом ИБС, повторными, и в т.ч. фатальными коронарными событиями, несмотря на оказание помощи пациентам в рентген-кардиохирургических стационарах (рис. 1).

Целью данной работы является анализ фенотипических особенностей заболевания в двух поколениях семьи с СГХС и сопоставление клинических данных со структурным вариантом генома пациентов.

Клинический случай

Проведен анализ генеалогического и индивидуального анамнеза, физикальное и общеклиническое обследование, оценка расширенного липидного спектра, ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов у троих членов одной семьи, затем — двухэтапное молекулярно-генетическое исследование:

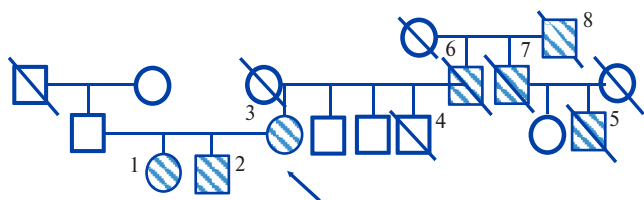


Рис. 1. Генеалогический анамнез семьи X.

Примечание: штрих — гетерозиготная СГХС. 1 — 11 лет, 2 — 7 лет, 3 — пробанд (35 лет), 4 — погиб трагически в 33 года, 5 — ЧКВ, 2019 и фатальный ОИМ в 55 лет, 6 — фатальный ОИМ в 57 лет, 7 — документировано 4 ОИМ, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование до 50 лет (в 54 года — фатальный ОИМ), 8 — внезапная смерть до 40 лет.

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

вначале параллельное секвенирование 60 генов, ассоциированных с СГХС, далее — оценка ДНК методом Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) гена *LDLR* для выявления крупных делеций. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами клинических центров. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

Пробанд. Под наблюдением находится женщина 35 лет и двое ее детей. В течение 10 лет у неё отмечаются подъёмы артериального давления (АД) до 195/100 мм рт.ст. Впервые высокий уровень холестерина выявлен в 2011г: общий холестерин (ОХС) 10,48 ммоль/л, ЛНП — 7,68 ммоль/л, лечения не получала. Имеет отягощенный наследственный анамнез по СГХС и ССЗ (рис. 1).

Внешних симптомов дислипидемии (кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы) нет, отмечается избыточная масса тела — индекс массы тела = 27,1 кг/м². В 2020г обратилась за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии (АГ), была проведена коронароангиография, изменений в коронарных артериях не выявила; по данным эхокардиографии локальной гипокинезии стенок камер нет, признаки 1 типа диастолической дисфункции. Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3, гиперлипидемия IIa. С этого момента начала комбинированную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию: аторвастатин 40 мг, лозартан 25 мг в сутки.

На фоне непостоянной терапии в 2022г ОХС 10,01 ммоль/л, ЛНП 7,63 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 1,75 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛВП) 1,58 ммоль/л, коэффициент атерогенности 5,34 (N до 2,6), липопротеин (а) 141,66 нг/мл, апо-липопротеин В 2,29 г/л, аполипопротеин А1 1,55 г/л. По данным УЗИ сосудов толщина комплекса интимамедиа (ТКИМ) сонных артерий — 0,5 и 0,6 мм, линейная скорость кровотока с обеих сторон — 63 см/с (допустимые значения), определен стеноз общей сонной артерии 20% и утолщение ТКИМ внутренней сонной артерии справа до 0,8 мм в бифуркации; признаки стенозирования общей бедренной артерии справа до 20%, ТКИМ правой и левой бедренных артерий — 0,7 мм и 0,8 мм. В связи с отсутствием эффективности монотерапии статином, начата комбинированная терапия розувастатин 40 мг + эзетимиб 20 мг.

В мае 2023г контрольное обследование установило резистентность к терапии: ОХС 8,83 ммоль/л, ЛВП 1,99 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности 0,67 ммоль/л, ТГ 1,47 ммоль/л, ЛНП 6,17 ммоль/л. С ноября 2022г оба ребёнка пробанда обследованы и находятся под наблюдением кардиолога-

липидолога в Красноярском краевом клиническом Центре охраны материнства и детства и к маю 2023г получено молекулярно-генетическое подтверждение диагноза СГХС. Согласно Голландским критериям (Dutch Lipid Clinic Network Criteria), число баллов пробанда составило: семейный анамнез 2 + история заболевания 1 + лабораторный анализ 8 + функциональная мутация *LDLR* 8 = 19 баллов.

В связи с этим диагноз перекалифицирован: СГХС, гетерозиготная, определённая. Гиперлипидемия (а). Атеросклероз со стенозированием 20% общей и правой внутренней сонной артерии, бедренных артерий. Гипертоническая болезнь, 3 ст. Очень высокий риск.

Учитывая очень высокий риск ССЗ, врачом-липидологом был назначен курс терапии инклизиромом — первая инъекция 284 мг подкожно, повторные рекомендованы 1 раз в 6 мес.

Первый ребёнок. Дочь, 11 лет, предъявляет жалобы на головные боли, сопровождающиеся тошнотой, подъёмом АД до 146/70 мм рт.ст. В 2019г наблюдалась с подозрением на синдром слабости синусового узла (эпизоды ухудшения состояния с головной болью, ощущением жара, тошноты, нехватки воздуха, по данным мониторинга электрокардиограммы документирована пауза 3,21 сек, преходящая атриовентрикулярная блокада 1 ст.) аритмологом, диагноз не подтверждён. В 2020г обращение в детскую больницу с жалобами на появление эпизодов по типу транзиторной ишемической атаки длительностью до 7 мин, ощущение тошноты, тяжёлый язык, несвязную затруднённую речь, бледнеет носогубный треугольник, синюют губы. В детской больнице г. Минусинска впервые выявлен уровень ОХС 9,31 ммоль/л. В 2021г значения колебались в пределах 8,81–9,72 ммоль/л, сохранялись приступы головной боли, тошноты на фоне АД 130–140/80 мм рт.ст.

Из анамнеза жизни: от III беременности (в 7 нед. угроза прерывания), I самостоятельных родов в 35 нед. с весом 2320, по шкале Апгар 8/9 баллов. На первом году жизни развивалась по возрасту. Вакцинация по национальному календарю. Частые респираторные инфекции до 5 лет. Занимается гимнастикой и кик-боксингом, к физическим нагрузкам адаптирована.

Status praesens: сознание ясное. Рост 154 см, вес 49,0 кг, индекс массы тела = 20,7 кг/м². Физическое развитие гармоничное, половое Ma2, P1, Ax1, Me0. Кожа чистая, умеренной влажности. Периферических признаков дислипидемии нет. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны, подчелюстные и задние шейные до 1,3 см. Костно-суставная система без патологии. Частота дыхательных движений 18 в мин, перкуторный звук ясный лёгочный, дыхание везикулярное, проводится

симметрично над лёгочными полями, хрипов нет. Верхушечный толчок в 5 межреберье, на 0,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. Частота сердечных сокращений 76 уд./мин, тоны сердца ясные, ритмичные, шум не определяется. АД — 152/80 мм рт.ст. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени и селезёнка не пальпируются. Физиологические отправления не нарушены.

По результатам обследования выявлена тяжёлая гиперхолестеринемия: ОХС 8,93 ммоль/л, ЛНП 7,58 ммоль/л, ТГ 0,91 ммоль/л, липопротеин (а) 82,74 нмоль/л (N — до 30 нмоль/л), аполипопротеин А1 1,38 г/л (N 1,08-2,25), аполипопротеин В 1,6 г/л, (N 0,6-1,17), аланинаминотрансфераза 14,8 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 36,4 Ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, креатинин 55,7 мкмоль/л.

По данным суточного мониторинга АД среднее давление за сутки — 119/66 мм рт.ст. (90 перцентиль по возрасту, полу и росту — 114/72 мм рт.ст.), максимальное АД — 158/84 мм рт.ст., суточный индекс АД 14% (N), индекс времени гипертензии по систолическому АД — 58% времени наблюдения, соответствует АГ. Эхокардиография не выявила увеличения полостей сердца и утолщения стенок камеры левого желудочка, сократимость миокарда сохранена, полости не расширены, систолическое давление в легочной артерии 21 мм рт.ст. По данным УЗИ сосудов отмечается увеличение ТКМ в общих сонных артериях до 0,5 мм, что превысило 95 перцентиль на 0,08 мм.

Выставлен диагноз: СГХС, гетерозиготная, определённая. Гиперлипидемия (а). АГ, 1 ст. Высокий риск. Назначена гиполипидемическая терапия в соответствии с возрастом.

Второй ребёнок. Сын, 7 лет, жалоб не высказывает. Активный, подвижный, физические нагрузки переносит удовлетворительно, занимается футболом. Вес — 23 кг, рост — 120 см, индекс массы тела = 15,977 кг/м². Физическое развитие гармоничное, среднее, половое — допубертатное. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледно-розовые, умеренной влажности. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен, мышечный тонус достаточный. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны, подчелюстные до 1 см. Костно-суставная система без видимой патологии. Носовое дыхание свободное. Щитовидная железа 1 ст. Язык чистый, зев спокоен, миндалины не увеличены. Частота дыхательных движений 22 в мин, дыхание проводится симметрично, везикулярное, хрипов нет. Область сердца без деформаций, границы сердца соответствуют возрастной норме. Частота сердечных сокращений 98 уд./мин, тоны ясные, ритмичные, шума нет. АД — 98/50 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не пальпируются. Стул регулярный, оформлен. Мочеиспускание свободное.

Липоидной дуги роговицы не выявлено, кожных и сухожильных ксантом нет. Моторное и нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

При обследовании выявлено: ОХС 7,98 ммоль/л, холестерин ЛВП 1,35 ммоль/л, холестерин ЛНП 6,57 ммоль/л, ТГ 0,59 ммоль/л, липопротеин (а) 46,34 нмоль/л, аполипопротеин А1 1,47 г/л (N 1,08-2,25), аполипопротеин В 1,5 г/л, (N 0,6-1,17), аланинаминотрансфераза 14,8 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 36,4 Ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, креатинин 55,7 мкмоль/л.

По данным эхокардиографии полости сердца соответствуют возрастным и антропометрическим нормативам, функциональных нарушений нет, индекс массы миокарда левого желудочка — 54,86 г/м², систолическое давление в легочной артерии — 22 мм рт.ст. По результатам суточного мониторинга АД среднее систолическое АД соответствует 90-му перцентилю, максимальное повышается до 137/76 мм рт.ст., индекс времени гипертензии в течение суток — 41%. По данным УЗИ сосудов выявлено увеличение ТКМ левой сонной артерии до 0,5 мм, что превышает 95 перцентиль. Выставлен диагноз: СГХС, гетерозиготная, определённая. АГ. Высокий риск. Назначена гиполипидемическая терапия в соответствии с возрастом.

Все трое членов семьи были обследованы в ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова методом массового параллельного секвенирования 60 генов, ассоциированных с дислипидемиями, патогенных и вероятно патогенных вариантов не выявлено. Поэтому на втором этапе было проведено молекулярно-генетическое исследование методом MLPA на ДНК, выделенной из клеток крови, проведен анализ копийности экзонов гена *LDLR* для поиска крупных перестроек. Анализ проведен с использованием реактивов SALSA_MLPA_Probe mix P062-LDLR, генетического анализатора ABI-Prism 3500, программного обеспечения Coffalyser.Net. У всех троих пациентов выявлена гетерозиготная делеция экзонов 2-10 гена *LDLR* (NM_000527). В международной базе вариантов человека такая делеция описана как патогенная у пациентов с гиперхолестеринемией (HGMD_2022.1_CG108024).

Обсуждение

В мире описано около 5 тыс. вариантов гена *LDLR*, из которых 2 тыс. ассоциированы с СГХС и ещё 1 тыс. являются вероятно патогенными [7]. Сопоставление клинических данных с генотипом пациентов в разных странах представляет новые данные о клиническом значении структурных нарушений гена *LDLR*, позволяет выявить прогностические маркеры и популяционные отличия заболевания.

По результатам работы Di Taranto MD, et al. установлено, что на структуру и функции рецептора

к ЛНП значительное влияние оказывают изменения в области промотора, нарушающие транскрипцию в результате образования преждевременных стоп-кодона, а также более крупные перестройки, к которым относятся сдвиг рамки считывания и делеции. Точечные (миссенс-мутации) не всегда вызывают патологию, поэтому каждая вновь выявленная сопоставляется с клиническим профилем пациента. Авторы данного исследования на смешанной возрастной группе неродственных больных СГХС показали рост уровня холестерина по мере продвижения от миссенс-мутаций *LDLR* (76,1% обследованных) к пациентам с дефектными (3,2% компаунд-гетерозигот), биаллельными вариантами (1 пациент квалифицирован как двойная гетерозигота по делеции экзонов 11-18) к самым худшим — нулевым вариантам (0,7% гомозигот) [8]. Параллельно был отмечен рост стратификации СГХС по критериям DLCN от маловероятной до определённой. Важно, что в педиатрической группе клиничко-генетическая корреляция была более выраженной, а число клинически значимых мутаций значимо больше, чем у взрослых обследуемых.

В ряде работ изучение фено-генотипических корреляций выявило связь между наличием мутаций в *LDLR* и ранним стартом и тяжестью ИБС у молодых пациентов [9-12]. Исследование функционального значения вариантов *LDLR* установило, что мутации кодона преждевременного терминирования, варианты сайта сплайсинга и сдвига рамки считывания, могут порождать нулевые аллели или преждевременное усечение *LDLR* с активностью рецепторов <2% [10].

Обзорный анализ спектра патогенных вариантов *LDLR* в России по результатам исследований, проведённых до 2022г, установил, что 39,4% выявленных мутаций являются специфичными для России [13], но распределение их было таким же, как и в других странах [9-11]. Даная работа позволила выделить 5 мажорных мутаций, встречавшихся более, чем в 10 семьях пациентов с СГХС, а также проследить самую частую локализацию нарушений: максимальная плотность мутаций в расчёте на один нуклеотид выявлена в девятом экзоне в отличие от мировых баз, где акцент пришёлся на четвёртый экзон.

Одним из важнейших результатов работы Васильева В. Б. и др. стало выявление редких патогенных вариантов генов, ассоциированных с СГХС, и в т.ч. описание делеций 2-10 экзонов *LDLR* [13].

В нашем клиническом примере делеции в *LDLR* у всех троих пациентов также обнаружены в экзонах 2-10. Структурные нарушения *LDLR* вызвали тяжёлые атерогенные сдвиги как у пробанда, так и у её детей. Кроме того, у всех обследованных членов семьи выявлены высокие концентрации аполипопротеина В и липопротеина (а), наиболее выраженные у мате-

ри. Аполипопротеин В является обязательной частью всех транспортных частиц холестерина, и сопряжён с развитием ИБС, включая острые коронарные события [14]. Гиперлипопротеинемия (а) связана с кальцинозом аортального клапана, ранним и быстро прогрессирующим атеросклерозом [15].

У пробанда получено подтверждение раннего развития атеросклероза — увеличение ТКИМ и атеросклеротическая бляшка, особую опасность представляет его сочетание с АГ и резистентностью к гиполипидемической терапии.

Клинические проявления СГХС у детей представлены биохимическими и ультразвуковыми симптомами, комбинацией дислипидемии с АГ. Возможно, ранние проявления атеросклероза обусловлены сочетанием СГХС, обусловленной геномной перестройкой *LDLR*, с гиперлипопротеинемией (а).

Заключение

Каскадный скрининг с применением комплексного обследования, включающего как таргетный молекулярно-генетический анализ, так и (в случае отрицательного результата) мультиплексную лигазо-зависимую полимеразную цепную реакцию, позволяет выявить крупные перестройки в гене рецептора к ЛНП. На примере данного клинического случая показано, что геномные нарушения вызывают формирование атеросклеротического поражения сосудов у детей дошкольного возраста и могут потребовать расширения гиполипидемической терапии вплоть до применения препарата синтетической микроРНК с целью подавления фермента, разрушающего рецепторы к ЛНП. При сопоставлении клинических нарушений с результатом MLPA получено веское обоснование раннего старта гиполипидемической терапии у детей.

Информированное согласие

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н., руководителю Центра коллективного пользования "Молекулярные и клеточные технологии" Пожиленковой Елене Анатольевне за возможность хранения биологических образцов обследуемых; а также выражают глубочайшую признательность д.м.н., заведующей Лабораторией наследственных болезней обмена веществ и Лабораторией селективного скрининга Захаровой Екатерине Юрьевне за проведение двухэтапного молекулярно-генетического анализа у членов данной семьи.

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

Литература/References

- Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-sectional study on the prevalence of familial hypercholesterolemia in the lower regions of the Russian Federation: relevance, study design and baseline characteristics of participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24-32. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):24-32. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-17.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
- Yakhontov DA, Ostanina YuO, Pakharukova MYu, et al. Multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease of various age groups. *Clinical and hemodynamic parallels*. *Siberian Medical Review*. 2018;(2):70-7. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Пахарукова М.Ю. и др. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. *Клинико-гемодинамические параллели*. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2):70-7. doi:10.20333/2500136-2018-2-70-77.
- Jeon H, Blacklow SC. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:535-62. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133354.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Kolmakova TE, et al. Familial hypercholesterolemia. Educational and methodological manual for students of additional professional education in the specialties "Cardiology", "General Practitioner", "Therapy". Moscow: Patisse LLC, 2021 p. 84. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е. и др. Семейная гиперхолестеринемия. Учебно-методическое пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям "Кардиология", "Врач общей практики", "Терапия". Москва: ООО "Патисс", 2021 с. 84. ISBN: 978-5-93856-265-3.
- Mitina EV, Kuznetsov VI, Sturov NV, et al. Fundamentals of medical genetic counseling and principles of treatment of patients with hereditary disorders of lipid metabolism. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(3):46-53. (In Russ.) Митина Е.В., Кузнецов В.И., Стуров Н.В. и др. Основы медико-генетического консультирования и принципы лечения пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(3):46-53. doi:10.46393/27132129_2022_3_46.
- Mori A, Malaquias VB, Bonjur K, et al. Functional analyses of LDLR genetic variants found in familial hypercholesterolemic patients, using CRISPR/Cas9. *Atherosclerosis*. 2023;379(1):13-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.720.
- Di Taranto MD, Giacobbe C, Palma D, et al. Genetic spectrum of familial hypercholesterolemia and correlations with clinical expression: Implications for diagnosis improvement. *Clin Genet*. 2021;100(5):529-41. doi:10.1111/cge.14036.
- Athar M, Toonsi M, Abduljaleel Z, et al. Novel LDLR Variant in Familial Hypercholesterolemia: NGS-Based Identification, In Silico Characterization, and Pharmacogenetic Insights. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1542. doi:10.3390/life13071542.
- Turkylmaz A, Kurnaz E, Alavanda C, et al. The Spectrum of Low-Density Lipoprotein Receptor Mutations in a Large Turkish Cohort of Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2021;19(6):340-6. doi:10.1089/met.2021.0004.
- Paththinige CS, Rajapakse JRDK, Constantine GR, et al. Spectrum of low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) mutations in a cohort of Sri Lankan patients with familial hypercholesterolemia — a preliminary report. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):100. doi:10.1186/s12944-018-0763-z.
- Timoschenko OV, Ivanoshchuk DE, Semaev SE, et al. Molecular genetic diagnosis of heterozygous form of familial hypercholesterolemia at a young age: a clinical case. *Atherosclerosis*. 2022;18(1):76-80. (In Russ.) Тимощенко О.В., Иванощук Д.Е., Семаев С.Е. и др. Молекулярно-генетическая диагностика гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии в молодом возрасте: клинический случай. *Атеросклероз*. 2022;18(1):76-80. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-1-76-80.
- Vasiliev VB, Zakharova FM, Bogoslovskaya TYu, et al. Analysis of the spectrum of low-density receptor (*LDLR*) gene mutations in familial hypercholesterolemia in Russia. *Vavilov Journal of Genetics and Selection*. 2022;26(3):319-26. (In Russ.) Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю. и др. Анализ спектра мутаций гена рецептора низкой плотности (*LDLR*) при семейной гиперхолестеринемии в России. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(3):319-26. doi:10.18699/VJGB-22-38.
- Zang Ch, Ni J, Chen Z. Apolipoprotein B Displays Superior Predictive Value Than Other Lipids for Long-Term Prognosis in Coronary Atherosclerosis Patients and Particular Subpopulations: A Retrospective Study. *Clinical Therapy*. 2022;44(8):1071-92. doi:10.1016/j.clinthera.2022.06.010.
- Patel AP, Wang M, Pirruccello JP. Lipoprotein(a) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.



Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у ребенка с мышечной дистрофией Дюшенна: клинический случай

Татаринцева З. Г.^{1,2}, Бабичева О. В.^{1,2}, Барбухатти К. О.^{1,2}

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна — X-сцепленное мышечное заболевание, вызванное отсутствием дистрофина. Это приводит к гибели мышечных клеток и кардиомиоцитов и последующему их замещению жировой и фиброзной тканью. Клинически данное заболевание проявляется прогрессирующей мышечной слабостью и кардиомиопатией. Мы сообщаем о случае молодого пациента с острым повреждением миокарда без окклюзии коронарных артерий на фоне мышечной дистрофии Дюшенна.

Краткое описание. 15-летний пациент мужского пола с мышечной дистрофией Дюшенна, отсутствием факторов риска ишемической болезни сердца и известными кардиологическими заболеваниями обратился с давящей болью в груди. Электрокардиограмма показала элевацию сегмента ST по нижней и боковой стенкам. Учитывая клиническую картину давящей боли в груди, изменения на электрокардиограмме и повышенные сердечные биомаркеры был поставлен первоначальный рабочий диагноз острого инфаркта миокарда, в связи с чем пациент был доставлен в катетерную лабораторию для выполнения коронароангиографии, которая продемонстрировала нормальную анатомию сердца и коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов. Пациент был выписан из стационара на 14 сут. с окончательным диагнозом кардиомиопатии на фоне мышечной дистрофии Дюшенна и рекомендациями по приему периндоприла 5 мг в сутки и бисопролола 5 мг в сутки.

Дискуссия. Практикующие врачи первой линии должны знать о высокой распространенности кардиомиопатии у пациентов с миодистрофией Дюшенна, которая увеличивается с возрастом. Сердечные биомаркеры могут быть хронически повышены при данной патологии, однако высокий уровень настороженности в сочетании с эхокардиографией и в идеале с магнитно-резонансной томографией могут помочь в диагностике острого повреждения миокарда в этих случаях. Основываясь на этом случае, мы обсуждаем дилеммы ведения и последующего наблюдения этой сложной группы пациентов.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, кардиомиопатия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, мышечная дистрофия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар; ²ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Татаринцева З. Г.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Бабичева О. В. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-3010-492X, Барбухатти К. О. — д.м.н., профессор, кардиохирург, зав. отделением кардиохирургии, зав. кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6403-3299.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
z.tatarintseva@list.ru

ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МДД — мышечная дистрофия Дюшенна, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.01.2024

Рецензия получена 31.01.2024

Принята к публикации 09.08.2024



Для цитирования: Татаринцева З. Г., Бабичева О. В., Барбухатти К. О. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у ребенка с мышечной дистрофией Дюшенна: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):5763. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5763. EDN JVXBZN

ST-segment elevation acute coronary syndrome in a child with Duchenne muscular dystrophy: a case report

Tatarintseva Z. G.^{1,2}, Babicheva O. V.^{1,2}, Barbukhatti K. O.^{1,2}

Introduction. Duchenne muscular dystrophy is an X-linked muscle disorder caused by the dystrophin absence. This leads to the death of muscle cells and cardiomyocytes and their subsequent replacement with adipose and fibrous tissue. Clinically, this disease manifests itself as progressive muscle weakness and cardiomyopathy. We report a case of a young patient with acute myocardial injury without coronary artery occlusion due to Duchenne muscular dystrophy.

Brief description. A 15-year-old male patient with Duchenne muscular dystrophy, no risk factors for coronary artery disease and known cardiac diseases presented with pressing chest pain. Electrocardiography showed ST segment elevation on the inferior and lateral walls. Given the pressing chest pain, electrocardiographic abnormalities and elevated cardiac biomarkers, an initial working diagnosis of acute myocardial infarction was made and the patient was taken to the catheterization laboratory for coronary angiography, which demonstrated normal cardiac anatomy and coronary arteries without hemodynamically significant stenoses. The patient was discharged from the hospital on day 14 with a final diagnosis of Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy and recommendations for perindopril 5 mg daily and bisoprolol 5 mg daily.

Discussion. Frontline practitioners should be aware of the high prevalence of cardiomyopathy in patients with Duchenne muscular dystrophy, which increases with age. Cardiac biomarkers may be chronically elevated in this disease. However, a high suspicion combined with echocardiography and magnetic resonance imaging may help in diagnosing acute myocardial injury in these cases. Based on this case, we discuss the dilemmas of management and follow-up of this complex group of patients.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, cardiomyopathy, ST-segment elevation myocardial infarction, muscular dystrophy.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Tatarintseva Z. G.* ORCID: 0000-0002-3868-8061, Babicheva O. V. ORCID: 0000-0003-3010-492X, Barbukhatti K. O. ORCID: 0000-0001-6403-3299.

*Corresponding author:
z.tatarintseva@list.ru

Received: 16.01.2024 Revision Received: 31.01.2024 Accepted: 09.08.2024

For citation: Tatarintseva Z. G., Babicheva O. V., Barbukhatti K. O. ST-segment elevation acute coronary syndrome in a child with Duchenne muscular dystrophy: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):5763. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5763. EDN JVXBZN

Ключевые моменты

- Сердечно-сосудистые осложнения мышечной дистрофии Дюшенна хорошо известны и проявляются дилатационной кардиомиопатией.
- Иногда могут наблюдаться необычные проявления: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST или острое повреждение миокарда без обструкции коронарных артерий.
- Наблюдение за пациентами с мышечной дистрофией Дюшенна в специализированных клиниках имеет решающее значение для обеспечения раннего выявления сердечно-сосудистых поражений и координации соответствующего лечения.

Key messages

- Cardiovascular complications of Duchenne muscular dystrophy are well known and manifest as dilated cardiomyopathy.
- Sometimes, following unusual presentations may be observed: ST-segment elevation myocardial infarction or acute myocardial injury with non-obstructive coronary arteries.
- Follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy in specialized clinics is critical to ensure early detection of cardiovascular involvement and coordination of appropriate treatment.

Мышечные дистрофии представляют собой группу генетических заболеваний, характеризующихся дегенерацией мышц и последующим их замещением жировой и фиброзной тканью. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — X-сцепленное заболевание, вызванное отсутствием дистрофина из-за дефектного синтеза [1]. Отсутствие дистрофина приводит к хрупкости сарколеммы и дегенерации мышечных клеток, а также к конформационным изменениям в активируемых растяжением кальциевых каналах, что приводит к патологической утечке кальция в мышечный цитозоль и гибели клеток [2].

Поражение сердца является хорошо известным осложнением мышечных дистрофий. Оно характеризуется апоптозом кардиомиоцитов и их замещением фиброзной тканью, что часто связано с компенсаторной гипертрофией окружающей мышцы и может быть субстратом нарушений сердечного ритма [3]. По мере нарастания фиброза миокарда левый желудочек (ЛЖ) прогрессивно расширяется, что в конечном итоге приводит к клинической картине дилатационной кардиомиопатии (КМП) [3]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина и глюкокортикоиды используются для задержки или защиты от развития КМП, связанной с МДД, хотя доказательства в пользу использования последних противоречивы [4]. При выявлении КМП показано традиционное лечение сердечной недостаточности (СН) [5].

Клинический случай

Мы представляем случай 15-летнего ребенка европеоидной расы с МДД, который поступил в от-

деление детской реанимации с давящими болями за грудиной.

У представляемого пациента диагноз МДД был установлен в первые годы жизни (делеция экзонов 46–51 гена МДД). Он принимал стероидные препараты (дефлзакорт 27 мг/сут.) в течение длительного времени, а в возрасте 10 лет был назначен периндоприл 5 мг, который пациент принимал нерегулярно по инициативе матери. В анамнезе не было курения или употребления наркотиков, традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца и известной кардиологической патологии. Из-за прогрессирующей нервно-мышечной слабости к 12 годам он стал малоподвижным и частично зависимым от инвалидной коляски.

В возрасте 15 лет у пациента появилась давящая загрудинная боль, продолжающаяся в течение часа. При клиническом обследовании обращала на себя внимание избыточная масса тела (индекс массы тела 24,57 кг/м²). Объективный статус пациента не имел особенностей, за исключением тахикардии покоя с частотой сердечных сокращений 103 уд./мин.

На электрокардиограмме (ЭКГ) в 12 отведениях при поступлении в отделение неотложной помощи выявлен синусовый ритм, подъем сегмента ST в V3–V5 отведениях более чем на 2 мм, укорочение интервала PQ, а также расщепление комплекса QRS (рис. 1).

Лабораторные анализы демонстрировали повышение трансаминаз крови, лактатдегидрогеназы, высокочувствительного тропонина и кардиоспецифических ферментов (табл. 1).

Больной поступил в детское отделение реанимации с дифференциальным диагнозом острого инфаркта миокарда или острого повреждения миокарда, связанного с КМП. КМП часто описывается при МДД

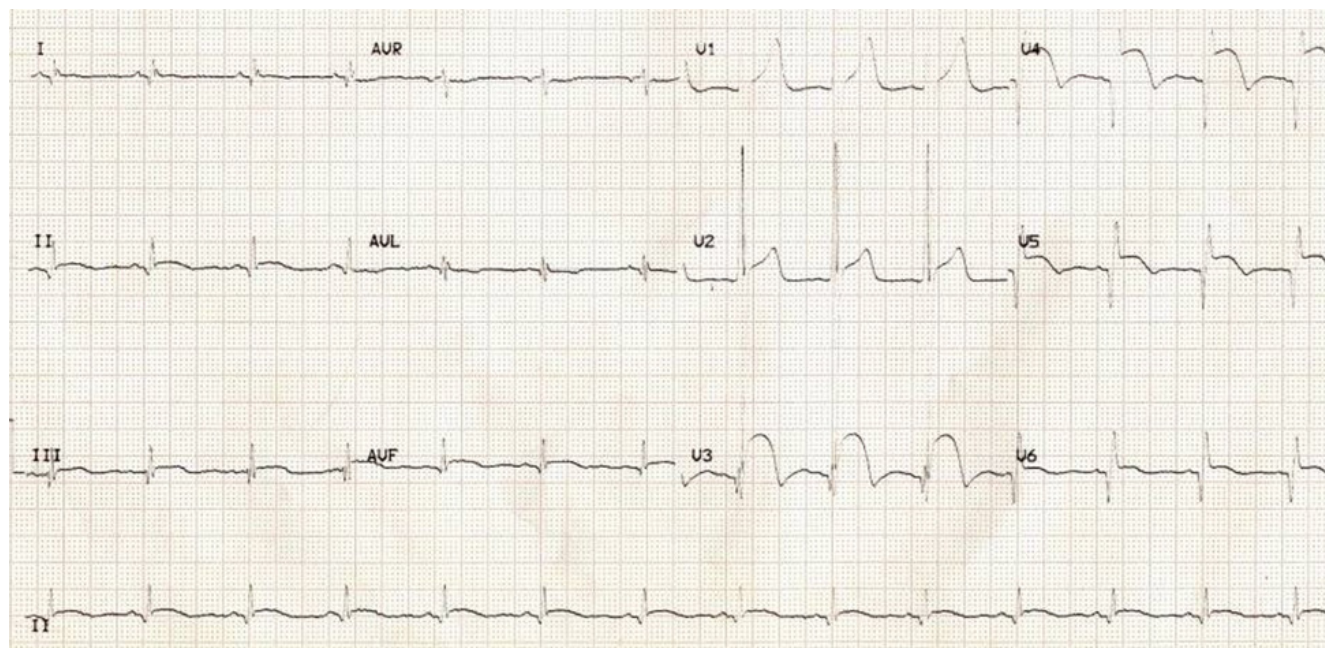


Рис. 1. ЭКГ пациента на фоне терапии β -блокатором (бисопролол 5 мг).

Таблица 1

Основные гематологические показатели пациента при поступлении в стационар

	Показатель	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Биохимия крови				
	Глюкоза	5,00	ммоль/л	3,50-6,38
<	Мочевина	2,10	ммоль/л	2,50-8,30
<	Креатинин	11,00	мкмоль/л	44,00-115,00
	Билирубин общий	9,30	мкмоль/л	3,40-20,50
<	Общий белок	61,39	г/л	64,00-85,00
	Альбумин	47,30	г/л	32,00-52,00
>	Аспартатаминотрансфераза	553,0	ед./л	0,0-35,0
>	Аланинаминотрансфераза	151,0	ед./л	5,0-55,0
>	Лактатдегидрогеназа	2684,0	ед./л	125,0-480,0
	Триглицериды	1,45	ммоль/л	<1,69
	Креатининкиназа	645	ед./л	<200,0
	Креатининкиназа МВ-фракция	94	ед./л	<24,00
Гормоны, маркеры				
>	Тропонин I высокочувствительный	>25	нг/мл	0,000-0,040
	NT-proBNP	196,00	пг/мл	<222,00

Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

и протекает бессимптомно в течение длительного времени. При поступлении в отделение неотложной помощи клиническая картина нашего пациента не соответствовала СН, на эхокардиографии (ЭхоКГ) было обнаружено структурно нормальное сердце, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида был в пределах референсных значений. Однако следует отметить, что вследствие малой мобильности пациента по причине мышечной дистрофии на фоне основного заболевания, оценить объективно такие

симптомы СН, как одышку при нагрузке, и/или ограниченную толерантность к физической нагрузке было невозможно. Кроме того, на ранних стадиях заболевания ЭхоКГ может выглядеть нормальной.

Учитывая клиническую картину давящей боли в груди, изменения ЭКГ и повышенные сердечные биомаркеры был поставлен первоначальный рабочий диагноз острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, в связи с чем пациент был доставлен в катетерную лабораторию для выполнения корона-

роангиографии, которая продемонстрировала нормальную анатомию сердца и коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов.

У детей с подъемом сегмента ST и повышенным уровнем тропонинов наиболее частой причиной данного состояния является вирусный миокардит, который был исключен отрицательными серологическими показателями (энтеровирус, аденовирус, парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус герпеса человека и вирус Эпштейна-Барр). Появляется все больше доказательств того, что воспаление может быть провоцирующим фактором развития КМП при МДД. Предыдущие работы показали, что у пациентов с МДД с воспалением миокарда при биопсии сердца, которое проявляется в виде лейкоцитарной инфильтрации (в основном Т-клеток и макрофагов), быстрее прогрессирует симптоматическая СН по сравнению с пациентами с МДД без воспаления. Отличительным признаком заболеваний сердца при МДД является фиброз боковой стенки вследствие продолжающегося воспаления, которое можно отсрочить с помощью стероидных препаратов. Этот фиброз часто лучше всего охарактеризовать с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [6].

К сожалению, нашему пациенту при поступлении не была проведена МРТ сердца. Пациенту продолжено лечение стероидными препаратами, назначена кардиотропная терапия периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном. В динамике тропонины крови анализировались ежедневно и отмечалась тенденция к снижению: уровень тропонина составил 8,2 нг/л, зафиксированный в день выписки. Пациент был выписан из стационара на 14 сут. с окончательным диагнозом КМП на фоне МДД и рекомендациями по приему периндоприла 5 мг в сутки и бисопролола 5 мг в сутки. Также было рекомендовано инициировать прием касимерсена. Данный препарат связывается с экзоном 45 пре-мРНК дистрофина, что приводит к исключению этого экзона во время обработки мРНК у пациентов с генетическими мутациями, которые поддаются пропуску экзона 53. Пропуск 45 экзона приводит к выработке укороченного белка дистрофина у пациентов с генетическими мутациями.

Обсуждение

Сердечные заболевания при МДД были описаны доклинически уже у детей раннего возраста. К 18 годам у подавляющего большинства пациентов с МДД наблюдаются заболевания сердца, наиболее распространенной из которых является КМП. Чаще встречается дилатационная КМП, за которой следует гипертрофическая. Симптомы часто отсутствуют из-за ограничения физической активности [7].

При поздних стадиях КМП сообщалось о таких аритмиях, как предсердная тахикардия, желудочковая

тахикардия и фибрилляция желудочков. Синусовая тахикардия, выявленная и у нашего пациента, является наиболее распространенной наблюдаемой аритмией [8, 9]. Тяжелая дисфункция ЛЖ, выявленная при ЭхоКГ, и позднее усиление гадолиния, наблюдаемое при МРТ сердца, также связаны с более высоким риском аритмий [10].

Сердечные биомаркеры могут быть хронически повышены у пациентов с МДД из-за повреждения скелетных мышц, при этом сердечный тропонин I более специфичен, чем сердечный тропонин T, возможно, потому что он не экспрессируется в скелетных мышцах человека и тесно связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. Кроме того, пороговые уровни тропонина для диагностики острого коронарного синдрома не подтверждены у детей и детей с МДД. В серии случаев, проведенных Hor KN, et al., уровни тропонина I варьировались от 31 нг/мл до 62 нг/мл (референтный диапазон: <0,03 нг/мл) [12].

Двумерная ЭхоКГ является современным стандартом мониторинга систолической функции ЛЖ у пациентов с МДД, но она не может выявить раннюю систолическую дисфункцию. Спекл-трекинг ЭхоКГ в подобной ситуации является перспективным и объективным исследованием. Taqatqa A, et al. продемонстрировали на 35 пациентах, что сегментарная продольная деформация, измеренная в различных сегментах, была ниже у пациентов с МДД по сравнению с контрольной группой [13].

МРТ рекомендуется для скрининга прогрессирования заболевания, показывающего характерные изменения в задне-базальных и базальных нижелатеральных областях ЛЖ. Позднее усиление гадолиния в субэндокарде предполагает ишемическое повреждение, тогда как субэпикардальная локализация соответствует миокардиту или инфильтративному заболеванию. При МДД рекомендуется проводить МРТ сердца ежегодно после 10 лет [14].

Hor KN, et al. сообщили о восьми педиатрических случаях МДД, у которых были жалобы на боли в грудной клетке, подъем сегмента ST и повышенный уровень тропонина. У всех восьми пациентов нормальная коронарная перфузия была подтверждена с помощью КТ-ангиографии или катетеризации сердца, тогда как при МРТ было продемонстрировано нарушение систолической функции. Авторы объяснили это прогрессированием КМП, приводящей к эпизодическому повреждению миокарда [12]. Имеется множество сообщений о случаях инфаркта миокарда у детей с МДД в возрасте 10-13 лет [15].

Принцип фармакологического лечения МДД заключается в отсрочке развития СН. Ранняя стероидная терапия оказывает благотворное влияние на функцию легких, функцию ЛЖ и скелетных мышц. В то время как данные рандомизированных контролируемых исследований показали пользу корти-

костероидов для восстановления мышечной силы, единого мнения относительно наиболее подходящего режима приема стероидов не существует. В настоящее время в рекомендациях по лечению отсутствуют сравнительные данные об эффективности различных режимов дозирования. В мире наиболее распространенными схемами применения глюкокортикоидов являются либо преднизолон 0,75 мг/кг/сут., либо дефлазакорт 0,9 мг/кг/сут. Дефлазакорт используется для лечения МДД уже >20 лет, и опубликованные данные показывают, что он является потенциально более безопасной и эффективной альтернативой преднизолону. Дефлазакорт оказывает положительное влияние на многие аспекты заболевания и может использоваться у всех пациентов с МДД независимо от генетической мутации¹. Учитывая мировые данные по использованию глюкокортикоидов у данной популяции пациентов, было принято решение не использовать пульс терапию преднизолоном для лечения пациента в конкретном клиническом случае.

Аналогично было доказано, что использование иАПФ задерживает возникновение и прогрессирование дисфункции ЛЖ. иАПФ рекомендуются в качестве терапии первой линии, которая, как доказано, снижает смертность и количество госпитализаций у пациентов с МДД и СН [16, 17].

Также было показано, что бета-блокаторы эффективны при МДД в качестве антиаритмических средств, улучшают фракцию выброса ЛЖ и способствуют обратному ремоделированию желудочков. Антагонисты альдостерона, такие как эплеренон, также оказали положительное влияние, если их начать в более молодом возрасте, в дополнение к иАПФ и бета-блокаторам [18].

На ранней стадии КМП необходимо проводить расширенное кардиологическое исследование с целью выявления ранних изменений со стороны сердца и их коррекции на доклиническом этапе. Внедрение ком-

плекса обследования сердечно-сосудистой системы в широкую кардиологическую практику и своевременное назначение необходимого лечения в зависимости от стадии кардиомиопатического процесса будет способствовать увеличению срока жизни больных с МДД [19].

Заключение

Пациенты с МДД могут обращаться в отделение неотложной помощи с различными жалобами, которые часто имеют респираторный или сердечный характер. У пациентов могут наблюдаться боли в груди, очаговая элевация сегмента ST и другие изменения на ЭКГ, значительное повышение уровня сердечных ферментов, что требует проведения дифференциальной диагностики между острым инфарктом миокарда, острым повреждением миокарда на фоне основного заболевания, миокардитом и перикардитом. Правильная диагностика важна с точки зрения определения стратегии лечения и прогноза для пациента.

Практикующие врачи первой линии должны знать о высокой распространенности КМП у пациентов с МДД, которая увеличивается с возрастом. Таким пациентам следует выполнить ЭКГ, которую, если возможно, следует сравнить с исходной ЭКГ. Сердечные биомаркеры могут быть хронически повышены при МДД. Однако высокий уровень подозрения в сочетании с эхокардиограммой может помочь в диагностике острого повреждения миокарда. Там, где это возможно, МРТ и/или спекл-трекинг ЭхоКГ помогают в обследовании пациентов с повреждением миокарда, связанным с МДД.

Информированное согласие

Пациент дал письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

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

Литература/References

- Nowak KJ, Davies KE. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep.* 2004;5(9):872-6. doi:10.1038/sj.embor.7400221.
- Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(1):67-76. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.960740.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):257-91. doi:10.1097/MPG.0000000000002035. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(6):794. doi:10.1097/MPG.0000000000002967.
- Mitropoulou P, Hobson A, Morton G, Anantharam B. ST-elevation myocardial infarction in a young patient with Duchenne's muscular dystrophy: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6(5):ytac184. doi:10.1093/ehjcr/ytac184.
- Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136. doi:10.1161/CIR.0000000000000526.
- Abutaleb ARA, McNally EM, Khan SS, et al. Myocarditis in Duchenne Muscular Dystrophy After Changing Steroids. *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):1006-10. doi:10.1001/jamacardio.2018.2695.
- Fayssol A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):17-23. doi:10.3233/JND-160194.
- Gorkova NB. Cardiomyopathy in progressive muscular dystrophy. *Cardiology of the Volga Federal District: opportunities and prospects: III Congress of Cardiologists of the Volga Federal District, Samara: Medforum, 2010, pp. 141-2. (In Russ.)* Горькова Н.Б. Кардиомиопатии при прогрессирующих мышечных дистрофиях. Кардиология ПФО: возможности и перспективы: III съезд кардиологов Приволжского федерального округа, Самара: Медфорум, 2010, сс. 141-2. EDN UMYPSF.

9. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al.; Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute; Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015;5;131(18):1590-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151.
10. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart*. 2017;103(22):1770-9. doi:10.1136/heartjnl-2017-311269.
11. Giannitsis E, Mueller C, Katus HA. Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations. *Diagnosis (Berl)*. 2019;6(3):189-201. doi:10.1515/dx-2019-0045.
12. Hor KN, Johnston P, Kinnett K, et al. Progression of Duchenne Cardiomyopathy Presenting with Chest Pain and Troponin Elevation. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):307-14. doi:10.3233/JND-170253.
13. Taqatqa A, Bokowski J, Al-Kubaisi M, et al. The Use of Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(8):1422-8. doi:10.1007/s00246-016-1451-2.
14. Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):136-56. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.001.
15. Al Hajri HS, El Hussein EM, Qayyum H. Chest Pain and Electrocardiographic Changes in a Child With Duchenne Muscular Dystrophy. *Cureus*. 2022;14(6):e26105. doi:10.7759/cureus.26105.
16. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007;154(3):596-602. doi:10.1016/j.ahj.2007.05.014.
17. Gainetdinova DD, Novoselova AA. Modern possibilities of diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(4):530-7. (In Russ.) Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):530-7. doi:10.17816/KMJ2020-530.
18. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):153-61. doi:10.1016/S1474-4422(14)70318-7.
19. Chernikova VV. Early diagnosis of cardiomyopathies in patients with Duchenne myodystrophy. Postgraduate readings — 2013: Materials of the reports of the All-Russian conference with international participation "Young Scientists in Medicine", Samara. 2013;(10):52-55. (In Russ.) Черникова В.В. Ранняя диагностика кардиомиопатий у больных с миодистрофией Дюшенна. Аспирантские чтения — 2013: Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием "Молодые ученые — медицине", Самара. 2013;(10):52-55. EDN UHDBGH.



Семейная форма гипертрофической кардиомиопатии со среднежелудочковой обструкцией на фоне вариантов в генах *MYH7*, *FHOD3* и *BAG3*: клинический случай

Андреева С. Е., Марусова М. О., Борцова М. А., Костарева А. А.

Введение. Гипертрофическая кардиомиопатия со среднежелудочковой обструкцией (ГКМП СрОб) представляет собой подгруппу повышенного риска неблагоприятных исходов среди пациентов с данной формой кардиомиопатии, способствующей формированию апикальной аневризмы, которая является анатомическим субстратом для развития злокачественных аритмий, тромбоэмболий, а также прогрессирования до "конечной стадии" с развитием систолической сердечной недостаточности. Генетические причины ГКМП СрОб мало описаны в отечественной и зарубежной литературе.

Краткое описание. Мы представляем клинический случай пациентки 54 лет с семейной формой ГКМП с формированием изолированной СрОб на фоне редких миссенс-вариантов в генах *MYH7*, *FHOD3* и *BAG3*. Клиническая картина была представлена пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, а также пароксизмами неустойчивой желудочковой тахикардии.

Дискуссия. Согласно европейскому калькулятору оценки риска внезапной сердечной смерти пациентка стратифицирована в группу промежуточного риска, однако дополнительно было принято во внимание наличие зон контрастного усиления гадолиния в миокарде при магнитно-резонансной томографии, а также отсутствие подходящих условий для хирургического устранения СрОб, что явилось ключевым в определении показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, среднежелудочковая обструкция, *MYH7*, *BAG3*, *FHOD3*, клинический случай.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Андреева С. Е. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии, лаборант-исследователь НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-7306-9525, Марусова М. О. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 8, ORCID: 0009-0002-6712-2128, Борцова М. А. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Костарева А. А.* — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna.kostareva@ki.se

ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СрОб — среднежелудочковая обструкция, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 03.10.2024

Рецензия получена 21.10.2024

Принята к публикации 28.10.2024



Для цитирования: Андреева С. Е., Марусова М. О., Борцова М. А., Костарева А. А. Семейная форма гипертрофической кардиомиопатии со среднежелудочковой обструкцией на фоне вариантов в генах *MYH7*, *FHOD3* и *BAG3*: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):6146. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6146. EDN VIRLCM

Familial hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction associated with *MYH7*, *FHOD3* and *BAG3* gene variants: a case report

Andreeva S. E., Marusova M. O., Bortsova M. A., Kostareva A. A.

Introduction. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with midventricular obstruction (MVO) represents a subgroup of increased risk of adverse outcomes. It contributes to development of apical aneurysm, which is an anatomical substrate for the development of malignant arrhythmias, thromboembolism, as well as progression to end stage systolic heart failure. Genetic causes of HCM with MVO are poorly described in Russian and foreign literature.

Brief description. We present a case of a 54-year-old female patient with a familial HCM with isolated MVO and rare missense variants in the *MYH7*, *FHOD3* and *BAG3* genes. The clinical performance was represented by a paroxysmal atrial fibrillation, as well as episodes of nonsustained ventricular tachycardia.

Discussion. According to the European HCM Risk-sudden cardiac death (SCD) calculator, the patient was stratified into an intermediate risk group. However, we also took into account gadolinium-enhanced myocardial areas according to magnetic resonance imaging, as well as no conditions for MVO surgery. This was key in determining the indications for a cardioverter-defibrillator implantation within primary SCD prevention.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, midventricular obstruction, *MYH7*, *BAG3*, *FHOD3*, case report.

Relationships and Activities. The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation 15-20-00271 P.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Andreeva S. E. ORCID: 0000-0001-7306-9525, Marusova M. O. ORCID: 0009-0002-6712-2128, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Kostareva A. A.* ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Corresponding author:
anna.kostareva@ki.se

Received: 03.10.2024 **Revision Received:** 21.10.2024 **Accepted:** 28.10.2024

For citation: Andreeva S. E., Marusova M. O., Bortsova M. A., Kostareva A. A. Familial hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction associated with *MYH7*, *FHOD3* and *BAG3* gene variants: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):6146. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6146. EDN VIRLCM

Ключевые моменты

- Форма гипертрофической кардиомиопатии со среднежелудочковой обструкцией ассоциирована с худшим прогнозом.
- Магнитно-резонансную томографию сердца с контрастным усилением гадолинием рекомендуется выполнять таким пациентам с целью выявления апикальной аневризмы, определения распространенности фиброза для решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.
- Редкие миссенс-варианты в генах *FHOD3* и *BAG3* могут выступать в качестве модификаторов реализации фенотипа гипертрофической кардиомиопатии, в т.ч. ее среднежелудочковых форм, либо же могут быть интерпретированы в качестве самостоятельной причины заболевания при выявлении дополнительных подтверждающих данных.

Key messages

- Hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction is associated with a worse prognosis.
- Gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is recommended for such patients to detect apical aneurysm, determine the extent of fibrosis to decide on the cardioverter-defibrillator implantation.
- Rare missense variants in the *FHOD3* and *BAG3* genes can act as modifiers of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, including midventricular types, or can be interpreted as an independent disease cause if additional supporting data are identified.

Гипертрофическая кардиомиопатия со среднежелудочковой обструкцией (ГКМП СрОб) формируется у пациентов с гипертрофией срединных отделов межжелудочковой перегородки (МЖП), как правило, в сочетании с гипертрофией папиллярных мышц [1]. Критерием ГКМП СрОб является выявление градиента давления на уровне срединных отделов ≥ 30 мм рт.ст. [2]. СрОб выявляется в порядка 10% всех случаев ГКМП, из них у 15–30% развивается верхушечная аневризма, которая может стать субстратом для фатальных желудочковых аритмий и тромбов в по-

лостях сердца [3, 4]. В проспективных исследованиях наличие СрОб являлось надежным предиктором прогрессирования до "конечной стадии" ГКМП ("выгорания") и связанной с ней сердечной недостаточности, равно как и внезапной сердечной смерти (ВСС) [5]. Данные о генетических причинах ГКМП СрОб являлись предметом изучения ограниченного количества зарубежных работ, а также скромно представлены в отечественной литературе [6, 7].

Мы представляем клинический случай пациентки 54 лет с ГКМП СрОб на фоне вариантов в генах *MYH7*, *FHOD3*, *BAG3* неопределенной клинической значимости, с семейным анамнезом по развитию ГКМП, госпитализированной для решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

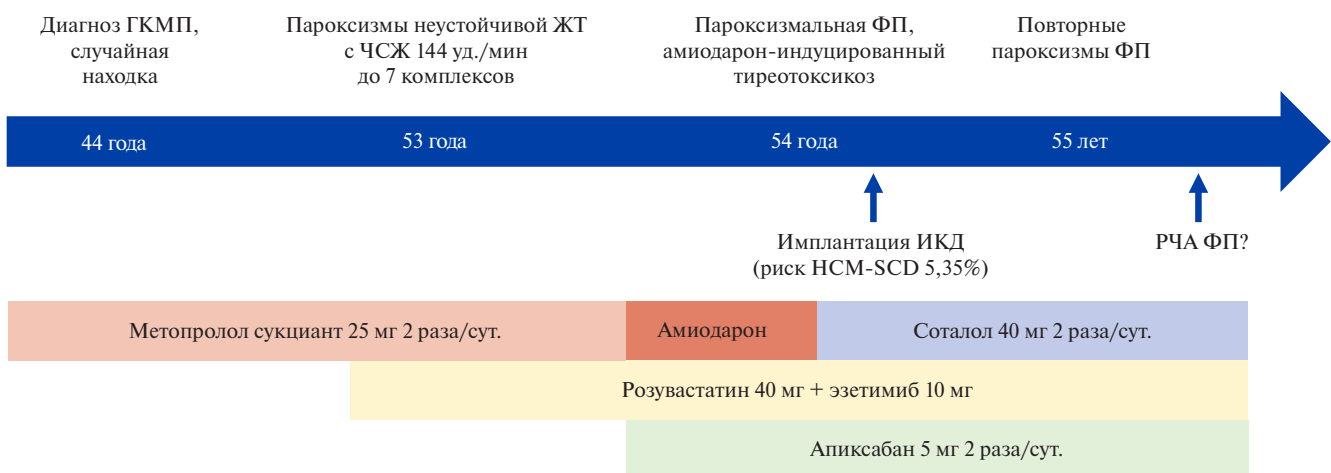


Рис. 1. Динамика клинических проявлений и проводимая терапия.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСЖ — частота сокращений желудочков.

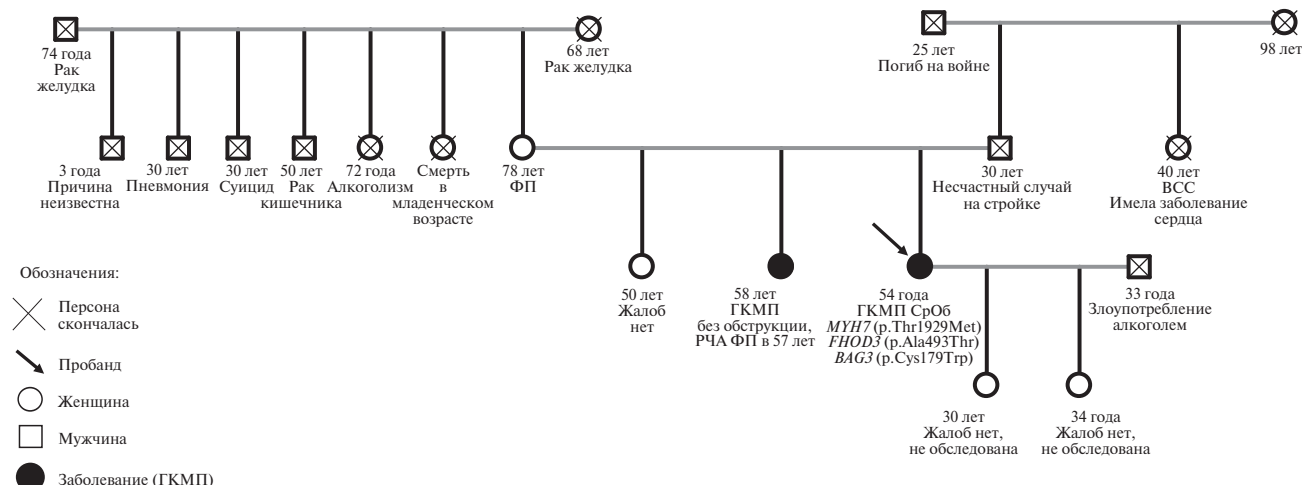


Рис. 2. Родословная пациентки с семейной формой с ГКМП со СрОб на фоне вариантов в генах *MYH7*, *FHOD3*, *BAG3*.

Примечание: для живых пациентов указан возраст на момент составления родословной, для умерших пациентов указан возраст смерти и причина, со слов пациентки.

Сокращения: БСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, РЧА — радиочастотная абляция, СрОб — среднежелудочковая обструкция, ФП — фибрилляция предсердий.

Клинический случай

Жалобы при поступлении. На эпизоды учащенного ритмичного сердцебиения, "замирания", длительностью до 10 мин, возникают ежедневно, купируются самостоятельно. Переносимость физических нагрузок высокая. Одышку, отеки нижних конечностей, ангинозные боли не описывает.

Анамнез заболевания. Пациентка без анамнеза гипертонической болезни, артериальное давление при самоконтроле 120/80 мм рт.ст. В возрасте 44 лет на плановой электрокардиограмме были выявлены инфарктоподобные изменения, что привело к госпитализации, дообследованию, по результатам которого был установлен диагноз ГКМП (рис. 1). Результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) за тот период не представлены. На тот момент жалоб пациентка не предъявляла. Назначена терапия метопролола сукцинатом 25 мг 2 раза/сут., наблюдалась у кардиолога по месту жительства.

В возрасте 53 лет отметила возникновение коротких эпизодов учащенного ритмичного сердцебиения, "замирания", выполнено плановое холтеровское мониторирование электрокардиограммы (метопролол сукцинат 25 мг 2 раза/сут.): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 51-65-108 уд./мин, 846 одиночных желудочковых экстрасистол, эпизод желудочковой тахикардии (7 комплексов) с ЧСС 144 уд./мин, 532 одиночных наджелудочковых экстрасистол. ЭхоКГ в возрасте 53 лет: левое предсердие 38 мм, конечно-диастолический размер 42 мм, конечно-диастолический объем 62 мл, МЖП максимально утолщена до 21 мм, задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) до 18 мм, фракция выброса Симпсон

71%, максимальный градиент в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ) 61 мм рт.ст., правый желудочек (ПЖ) 25 мм, передняя стенка ПЖ 5 мм, TAPSE 19 мм, нижняя полая вена спадается >50%, расчетное давление в легочной артерии не повышено.

Выполнена коронарография — значимых ангиографических изменений не выявлено.

В возрасте 54 лет — дебют фибрилляции предсердий (ФП), потребовавшей госпитализации, синусовый ритм восстановлен посредством электроимпульсной терапии. Назначен апиксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут. На фоне иницированной терапии амиодароном зафиксирован амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, что привело к замене амиодарона на соталол 40 мг 2 раза/сут.

Пациентка была направлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова", по результатам которой была отобрана на госпитализацию для решения вопроса об ИКД.

Анамнез жизни. Работает (отделочник). Вредные привычки в прошлом и на настоящий момент отрицает. Наследственность: отягощена, у родной сестры в 51 год установлен диагноз ГКМП, перенесла радиочастотную абляцию по поводу ФП в 57 лет, на настоящий момент жива, 58 лет. Тетя по линии отца умерла внезапно в 40 лет, имела заболевание сердца. Родословная пациентки представлена на рисунке 2. Значимая сопутствующая патология представлена атеросклерозом брахиоцефальных артерий со стенозом до 30%, по поводу чего получает розувастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг.

Объективный осмотр — без особенностей. ЧСС 56 уд./мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шум не

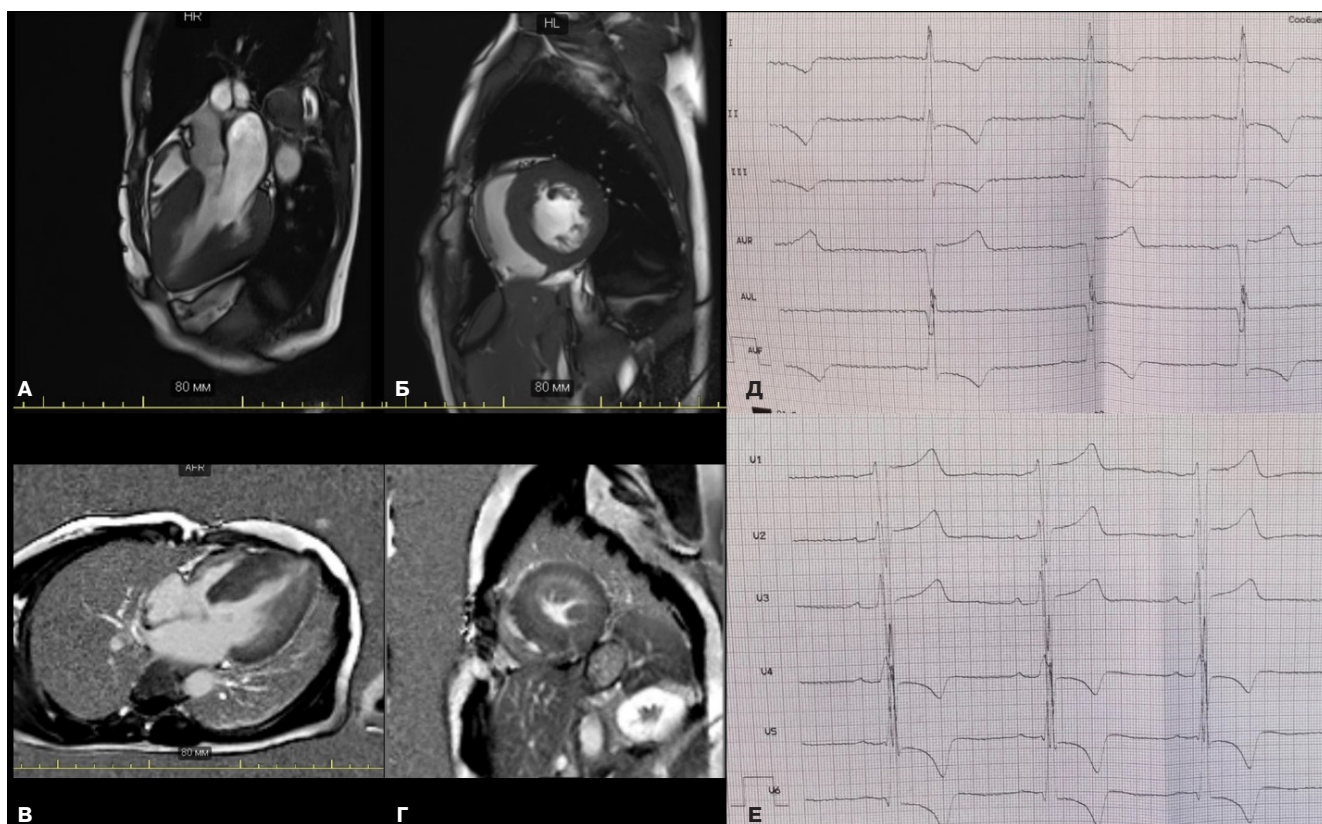


Рис. 3. Результаты МРТ сердца (А-Г) и электрокардиограмма (Д-Е) пациентки.

Примечание: визуализируется гипертрофия всех стенок ЛЖ, включая верхушку, с максимумом в срединных отделах МЖП, а также гипертрофия миокарда правого желудочка. На отсроченных постконтрастных изображениях (В, Г) — интрамуральные фиброзные изменения по всем стенкам ЛЖ.

выслушивается. Артериальное давление 115/80 мм рт.ст. Дыхание везикулярное. Печень не увеличена. Отеков нет. Индекс массы тела — 25 кг/м².

Результаты обследования. По результатам лабораторных исследований — без значимых отклонений. Гемоглобин 146 г/л, лейкоцитоза нет. Аланин- и аспаратаминотрансферазы, билирубин, электролиты в норме. Креатинин 81 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ 71 мл/мин/1,73 м². Липидограмма на фоне липидоснижающей терапии: общий холестерин 3,3 ммоль/л, холестерин липидов низкой плотности 1,5 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л, холестерин липидов высокой плотности 1,1 ммоль/л.

На электрокардиограмме: синусовый ритм с ЧСС 56 уд./мин, электрическая ось сердца в норме, признаки гипертрофии ЛЖ, изменения реполяризации в виде глубоких отрицательных зубцов Т в отведениях I, II, III, aVF, V4-V6 (рис. 3).

По данным ЭхоКГ в возрасте 54 лет: глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса Симпсон 69%), зон локального нарушения сократимости не выявлено. Дилатация левого предсердия (индекс объема 77 мл/м²). Концентрическая гипертрофия ЛЖ с максимальным утолщением МЖП

до 23 мм на уровне срединных отделов. Отмечается обструктивный кровоток на уровне средней трети ЛЖ (область папиллярных мышц, не из-за переднесистолического движения передней створки митрального клапана) — с максимальным градиентом 49 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция 2 степени. Результаты ЭхоКГ представлены в таблице 1.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением гадолинием: дилатация левого предсердия (47*45 мм), остальные камеры сердца не расширены. Выраженная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, в большей степени срединных отделов МЖП (до 24 мм). Отчетливого переднесистолического движения створок митрального клапана не выявлено. Полость ЛЖ в систолу на уровне срединных отделов практически не дифференцируется. Глобальная сократительная способность ЛЖ сохранена (66%). Толщина миокарда ПЖ 4-8 мм. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Данных за апикальную аневризму не получено. На отсроченных постконтрастных изображениях во всех стенках ЛЖ определяются интрамуральные фиброзные изменения (рис. 3).

Генетическое тестирование. Методом секвенирования нового поколения с применением целевого

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ пациентки 54 лет с ГКМП со СрОб

Параметр	Результат	Единицы измерения
Левое предсердие	50	мм
Объем левого предсердия	135	мл
Индекс объема левого предсердия	77	мл/м ²
Межжелудочковая перегородка, базально:	18	мм
Срединные отделы	23	
Задняя стенка левого желудочка	18	мм
Индекс массы миокарда	190	г/м ²
Относительная толщина стенок	0,86	
Фракция выброса левого желудочка по Симпсон	69	%
Конечный диастолический размер	42	мм
Конечный диастолический объем	128	мл
Индекс конечного диастолического объема	73	мл/м ²
Конечный систолический объем	40	мл
Индекс конечного систолического объема	23	мл/м ²
Ударный объем	88	мл
Площадь правого предсердия	15	см ²
Правый желудочек, базально	34	мм
Правый желудочек, передне-задний размер	27	мм
Передняя стенка правого желудочка	4	мм
TAPSE	>17	мм
Расчетное систолическое давление в легочной артерии	24	мм рт.ст.
Градиент в ВТЛЖ, максимальный	12	мм рт.ст.
Градиент на уровне срединных отделов, максимальный	49	мм рт.ст.
Пик E	0,73	м/сек
Пик A	0,74	м/сек
e' септальный	5	см/сек
e' латеральный	7	см/сек
E/A	0,99	
E/e'	12	
Deceleration time	154	мсек
Диастолическая дисфункция	2	степени
Передне-систолическое движение митрального клапана	нет	
Митральная регургитация	1	степени
Аортальная регургитация	нет	
Пулмональная регургитация	приклапанная	
Трикуспидальная регургитация	приклапанная	

Сокращения: ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

обогащения было проведено исследование 39 генов, ассоциированных с развитием ГКМП, а также её т.н. "фенокопий", с последующей верификацией результата по Сэнгеру. Выявлены варианты в генах: *MYH7* (p.Thr1929Met), *FHOD3* (p.Ala493Thr), *BAG3* (p.Cys179Trp), все в гетерозиготном состоянии, которые интерпретированы как варианты неопределенной клинической значимости (VUS) (табл. 2).

Медицинские вмешательства. Выполнена стратификация риска ВСС по шкале "HCM-SCD" (европейская модель), расчетный риск составил 5,35% (промежуточный) [8]. Принимая во внимание изолированную СрОб, перспективы успешной миоэктомии

трансаортальным доступом были расценены как сомнительные. Было также учтено наличие зон позднего контрастного усиления гадолиния при МРТ сердца во всех стенках ЛЖ. Результаты генетического тестирования на момент госпитализации еще не были известны. Принято решение об имплантации ИКД-DR. В связи с минимальной ЧСС до 40 уд./мин на фоне небольших доз соталола (40 мг 2 раза/сут.), выбор пал на ИКД с функцией двухкамерной электрокардиостимуляции по требованию для расширения перспектив титрации антиаритмической терапии.

Клинический диагноз. Основной: ГКМП со СрОб, семейная форма. Риск ВСС по шкале "HCM-SCD"

Таблица 2

Характеристика выявленных генетических вариантов у пациентки

Характеристика/ген	<i>MYH7</i>	<i>FHOD3</i>	<i>BAG3</i>
Хромосомная позиция	Chr14:23882972	Chr18:34232723	Chr10:121431796
Вариант	NM_000257.4: c.C5786T: p.Thr1929Met	NM_001281740.3: c.G1477A: p.Ala493Thr	NM_004281.4: c.C537G: p.Cys179Trp
Номер rs	rs730880918	rs1440337292	rs1564774433
Зиготность	гетеро-	гетеро-	гетеро-
Частота по GnomAD, %	0.005308	0.006378	не зарегистрирован
Патогенность по ACMG/AMP	VUS	VUS	VUS

Примечание: по сборке hg38. VUS — вариант неопределенной клинической значимости.

5,35%, промежуточный (дата расчета 10.12.2023). Генетические варианты в *MYH7* (p.Thr1929Met), *FHOD3* (p.Ala493Thr), *BAG3* (p.Cys179Trp) неопределенной клинической значимости по ACMG. Имплантация двухкамерного ИКД Intica Neo 5 DR-T (IS-1;DF-1) от 12.12.2023.

Осложнения: Пароксизмальная форма ФП, вне пароксизма. CHA₂DS₂-VASc — 1 балл. HAS-BLED — 0 баллов. EHRA III. Электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма от 05.03.2023. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan. Пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии. Морганьи-Адамса-Стокса (-).

Сопутствующий: Гиперлипидемия 26 типа. Атеросклероз брахиоцефальных артерий гемодинамически незначимый. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз в анамнезе, эутиреоз. Коронарография от 05.11.2023.

Динамика и исходы. На настоящий момент на фоне антиаритмической терапии соталолом наблюдаются повторные пароксизмы тахисистолической ФП, требующие госпитализации и проведения электроимпульсной терапии, в связи с чем планируется проведение радиочастотной абляции субстрата аритмии.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует клиническое течение ГКМП СрОб у пациентки с комбинацией редких миссенс-вариантов в генах *MYH7*, *FHOD3* и *BAG3* и семейным анамнезом по развитию ГКМП и ВСС.

Гены белков саркомеров (*MYH7*, *MYBPC3* и др.) являются наиболее распространенной причиной ГКМП у генотип-положительных пациентов [1]. В то же время известно, что пенетрантность саркомерных вариантов составляет лишь порядка 50% [9], что побуждает исследователей к поиску других генетических и приобретенных причин, влияющих на реализацию фенотипа ГКМП. В этом отношении гены *FHOD3* и *BAG3* примечательны тем, что их частые варианты имеют наиболее сильную ассоциацию с фенотипом ГКМП по результатам полногеномных исследований ассоциаций [10, 11]. Редкие же варианты гена, кото-

рый кодирует белок FHOD3, участвующий в сборке актина в кардиомиоцитах, относительно недавно были описаны как одна из причин развития ГКМП в 1–2% случаев [12]. Описания редких вариантов гена *BAG3*, играющего критическую роль в процессах белковой деградации и апоптоза, в связи с ГКМП ограничены единичными клиническими случаями при узком спектре мутаций [13].

В приведенном клиническом примере проведение генетического исследования у сестры пробанда, имеющей фенотип ГКМП, а также каскадного клинического и генетического скрининга среди других родственников пациентки могло существенно повлиять на интерпретацию выявленных генетических вариантов и их вклад в реализацию фенотипа кардиомиопатии в данной семье, однако, не было доступно на момент написания статьи, но рассматривается в будущем.

Красной линией здесь проходил вопрос стратификации риска ВСС, поскольку известно, что среднежелудочковый морфологический вариант ГКМП является одним из неблагоприятных фенотипов с точки зрения развития апикальной аневризмы, дилатации и сопутствующих рисков ВСС [1]. Европейский калькулятор стратификации риска ВСС "HCM-SCD" формально учитывает только градиент на уровне ВТЛЖ, но не учитывает степень СрОб [8]. Семейный анамнез ВСС в 40 лет у тети пациентки также не попадал под критерии, применяемые в данном калькуляторе. Возможности хирургического лечения как метода, способного повлиять на прогноз заболевания, в данном случае были ограничены. Следует отметить, что согласно данным литературы, хирургическое лечение ГКМП СрОб транспикальным доступом демонстрирует благоприятные отдаленные результаты в опытных центрах, но не представляется широко распространенной тактикой как в России, так и за рубежом [1, 3], в то время как трансортальный доступ предоставляет ограниченные возможности в коррекции СрОб. Данные МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием, которые учитывает американская модель расчета риска ВСС [2], здесь были необходимы для исключения апикальной аневризмы (не выявлена у пациентки), учета степени

распространенности фиброза (интрамуральные фиброзные изменения во всех стенках ЛЖ) и явились одним из обоснований к постановке ИКД у пациентки с промежуточным риском ВСС.

Заключение

ГКМП с СрОб является важной морфологической формой ГКМП, ассоциированной с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Такие пациенты требуют персонализированного подхода при стратификации риска ВСС с применением методов мультимодальной визуализации. Редкие миссенс-варианты в генах *FHOD3* и *BAG3* могут рассматри-

ваться как модификаторы реализации фенотипа ГКМП, либо же могут быть интерпретированы в качестве самостоятельной причины заболевания при получении дополнительных сегрегационных данных.

Информированное согласие

От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 06.12.2023).

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

Литература/References

1. Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2020;142:558-631. doi:10.1161/CIR.0000000000000937.
3. Schaff HV, Juarez-Casso FM. Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy: Surgical. Am J Cardiol. 2024;212:S53-63. doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.053.
4. Maeda R, Minami Y, Haruki S, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy and sudden death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy patients with midventricular obstruction: A single-center experience. Int J Cardiol. 2016;214:419-22. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.231.
5. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. Circ J. 2013;77:2366-74. doi:10.1253/CIRCJ.CJ-12-1561.
6. Inagaki N, Hayashi T, Takei Y, et al. Clinical and genetic backgrounds of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction. J Hum Genet. 2018;63:1273-6. doi:10.1038/S10038-018-0509-9.
7. Komissarova SM, Rineiska NM, Chakova NN, et al. Overlapping Phenotype: Left Ventricular non-Compaction and Hypertrophic Cardiomyopathy. Kardiologiya. 2020;60(4):137-45. (In Russ.) Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н. и др. Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия. Кардиология. 2020;60(4):137-45. doi:10.18087/CARDIO.2020.4.N728.
8. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44:3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
9. Lorenzini M, Norrish G, Field E, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. J Am Coll Cardiol. 2020;76:550-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.011.
10. Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. Nat Genet. 2021;53:135-42. doi:10.1038/s41588-020-00764-0.
11. Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. Nat Genet. 2021;53:128-34. doi:10.1038/s41588-020-00762-2.
12. Ochoa JP, Sabater-Molina M, Garcia-Pinilla JM, et al. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;72:2457-67. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.001.
13. Lin H, Koren SA, Cvetojevic G, et al. The role of BAG3 in health and disease: A "Magic BAG of Tricks". J Cell Biochem. 2022;123:421. doi:10.1002/jcb.29952.



Тяжелый инфекционный эндокардит у пациента с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: 12 лет после сочетанной операции. Клинический случай

Лутохина Ю.А.¹, Осадчая В.А.¹, Морозова Н.В.¹, Чичкова Н.В.¹, Ганиева Н.А.¹, Пигалицына М.А.¹, Дземешкевич С.Л.²

Краткое описание. У пациента 40 лет с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) после выполнения каротидной эндартерэктомии появились эпизоды лихорадки до 39,0° С с ознобами. Было диагностировано наличие инфекционного эндокардита митрального и аортального клапана, вызванного *Enterococcus faecium*. Антибактериальная терапия продолжалась на протяжении 3 мес. В результате удалось подавить инфекционно-воспалительный процесс, однако тяжелая недостаточность митрального и аортального клапана требовала хирургического лечения.

В ходе операции пациенту было выполнено протезирование двух пораженных клапанов, а также проведена расширенная миозэктомия и имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с целью профилактики внезапной сердечной смерти. Спустя 12 лет после хирургического лечения инфекционного эндокардита и ГКМП состояние пациента стабильное.

Дискуссия. Пациенты с ГКМП имеют повышенный риск развития инфекционного эндокардита, однако при своевременной диагностике и активном лечении эндокардита возможен хороший отдаленный прогноз. В настоящем клиническом случае крайне важную роль сыграла сочетанная операция.

Ключевые слова: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, инфекционный эндокардит, лихорадка неясного генеза, универсальное хордо-сохраняющее протезирование митрального клапана, протезирование аортального клапана, расширенная миозэктомия межжелудочковой перегородки.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии (РНЦХ) им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Лутохина Ю. А. * — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Осадчая В. А. — врач-терапевт Факультетской терапев-

тической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: нет, Морозова Н. В. — к. м. н., зав. терапевтическим отделением Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: нет, Чичкова Н. В. — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-6962-3260, Ганиева Н. А. — студент, ORCID: 0009-0000-9735-2907, Пигалицына М. А. — студент, ORCID: 0009-0007-1274-8779, Дземешкевич С. Л. — д. м. н., профессор, г. н. с. отделения хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0939-1063.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lebedeva12@gmail.com

АД — артериальное давление, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.07.2024

Рецензия получена 14.08.2024

Принята к публикации 10.09.2024



Для цитирования: Лутохина Ю.А., Осадчая В.А., Морозова Н.В., Чичкова Н.В., Ганиева Н.А., Пигалицына М.А., Дземешкевич С.Л. Тяжелый инфекционный эндокардит у пациента с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: 12 лет после сочетанной операции. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):6076. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6076. EDN LVUBIY

Severe infective endocarditis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 12 years after combined surgery. A case report

Lutokhina Yu. A.¹, Osadchaya V. A.¹, Morozova N. V.¹, Chichkova N. V.¹, Ganieva N. A.¹, Pigalitsyna M. A.¹, Dzemeshevich S. L.²

Brief description. A 40-year-old male patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) developed episodes of fever up to 39,0° C after carotid endarterectomy. Mitral and aortic valve *Enterococcus faecium*-induced infective endocarditis was diagnosed. Antibacterial therapy was continued for 3 months. As a result, the infectious and inflammatory process was suppressed, but severe mitral and aortic valve insufficiency required surgical treatment.

During the operation, the patient underwent replacement of both affected valves, as well as extended myectomy and cardioverter-defibrillator implantation to prevent sudden cardiac death. Twelve years after surgical treatment of infective endocarditis and HCM, the patient's condition is stable.

Discussion. Patients with HCM have an increased risk of infective endocarditis, but with timely diagnosis and active treatment of endocarditis, a good long-term prognosis is possible. In this case, the combined surgery played an extremely important role.

Keywords: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, infective endocarditis, fever of unknown origin, universal chord-sparing mitral valve replacement, aortic valve replacement, extended interventricular septum myectomy.

Relationships and Activities: none.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Lutokhina Yu. A. * ORCID: 0000-0002-7154-6794, Osadchaya V. A. ORCID: none, Morozova N. V. ORCID: none, Chichkova N. V. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Ganieva N. A. ORCID: 0009-0000-9735-2907, Pigalitsyna M. A. ORCID: 0009-0007-1274-8779, Dzemeshevich S. L. ORCID: 0000-0003-0939-1063.

*Corresponding author:

lebedeva12@gmail.com

Received: 31.07.2024 **Revision Received:** 14.08.2024 **Accepted:** 10.09.2024

For citation: Lutokhina Yu. A., Osadchaya V. A., Morozova N. V., Chichkova N. V., Ganieva N. A., Pigalitsyna M. A., Dzemeshevich S. L. Severe infective endocarditis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 12 years after combined surgery. A case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):6076. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6076. EDN LVUBIY

Ключевые моменты

- Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией имеют повышенный риск развития инфекционного эндокардита.
- Оптимальный выбор объема хирургического лечения у пациента с сочетанием обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и инфекционного эндокардита имеет важное значение для отдаленных исходов заболевания.
- Комплексное лечение и своевременная диагностика инфекционного эндокардита способствуют благоприятному прогнозу.

Key messages

- Patients with hypertrophic cardiomyopathy have an increased risk of infective endocarditis.
- Optimal choice of surgical scope in a patient with a combination of obstructive hypertrophic cardiomyopathy and infective endocarditis is important for long-term disease outcomes.
- Comprehensive treatment and timely diagnosis of infective endocarditis contribute to a favorable prognosis.

1. Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это генетически детерминированное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией левого (ЛЖ) и/или правого желудочка $>1,5$ см, преимущественно асимметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), которая не является следствием гемодинамической перегрузки давлением при отсутствии иного сердечного или системного заболевания, связанного с гипертрофией ЛЖ [1]. ГКМП является самой распространенной из генетически детерминированных кардиомиопатий. Ее частота среди взрослых достигает 0,2%, хотя фактически может быть и выше за счет бессимптомных пациентов, которые не обращаются за медицинской помощью [2]. Кардиологами активно обсуждается тот факт, что генетически измененный миокард при ГКМП является благоприятной мишенью для присоединения вирусных инфекций и миокардита [3]. Однако не менее важным является понимание того, что изменение внутрисердечной гемодинамики при ГКМП может приводить к микроповреждению эндотелия, что делает эту группу пациентов подверженной развитию инфекционного эндокардита (ИЭ) [4].

Ниже представлен клинический случай тяжелого ИЭ у пациента с ГКМП с успешным хирургическим лечением, в ходе которого было не только выполнено протезирование двух пораженных клапанов, но и проведена расширенная миоэктомия, а также имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД).

2. Клинический случай

2.1. Информация о пациенте

Пациент 40 лет в декабре 2011г поступил в Факультетскую терапевтическую клинику им. В. Н. Виноградова для установления причины лихорадки неясного генеза.

При поступлении предъявлял жалобы на эпизоды повышения температуры тела по вечерам до $37,7^{\circ}\text{C}$,

что сопровождалось недомоганием и болью в голеностопных суставах, одышку и тяжесть за грудиной при подъеме на 2 этаж и ходьбе быстрым шагом на расстояние до 500 м.

Анамнез заболевания (рис. 1). С 35 лет стал отмечать подъемы артериального давления (АД) до 160/90 мм рт.ст., в 36 лет при эхокардиографии (ЭхоКГ) стало известно о наличии обструктивной ГКМП (градиент давления в выносящем тракте ЛЖ 84 мм рт.ст.) с гипертрофией МЖП до 18 мм, митральная регургитация (МР) 1 ст., аортальная регургитация 0-1 ст. Получал антигипертензивную терапию, бета-блокаторы, на фоне чего АД находилось на целевом уровне, физические нагрузки переносил удовлетворительно. С 38 лет появились одышка и тяжесть за грудиной при умеренных физических нагрузках, а также эпизоды головокружения. При коронароангиографии коронарные артерии интактны. Обращался к кардиохирургам с целью хирургического лечения ГКМП, однако в лечении было отказано в связи с технической сложностью вмешательства и умеренной выраженностью симптомов сердечной недостаточности.

Для уточнения природы головокружения в августе 2011г была выполнена ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий: выявлены гемодинамически значимые стенозы сонных артерий (справа: стеноз ампулы внутренней сонной артерии — 70% с нестабильной бляшкой, общей сонной артерии — 65%; слева: стеноз ампулы внутренней сонной артерии — 80% с нестабильной бляшкой, внутренней сонной артерии — 40%). В этом же месяце проведена каротидная эндартерэктомия с обеих сторон (первым этапом слева, а спустя неделю справа). В раннем послеоперационном периоде в течение нескольких дней отмечалась субфебрильная лихорадка. Спустя 2 нед. после второй эндартерэктомии появились эпизоды повышения температуры до $39,0^{\circ}\text{C}$ по вечерам с ознобами, повышенная потливость, общая слабость. Данных за послеоперационные осложнения, которые могли бы послужить причиной лихорадки, получено не было.

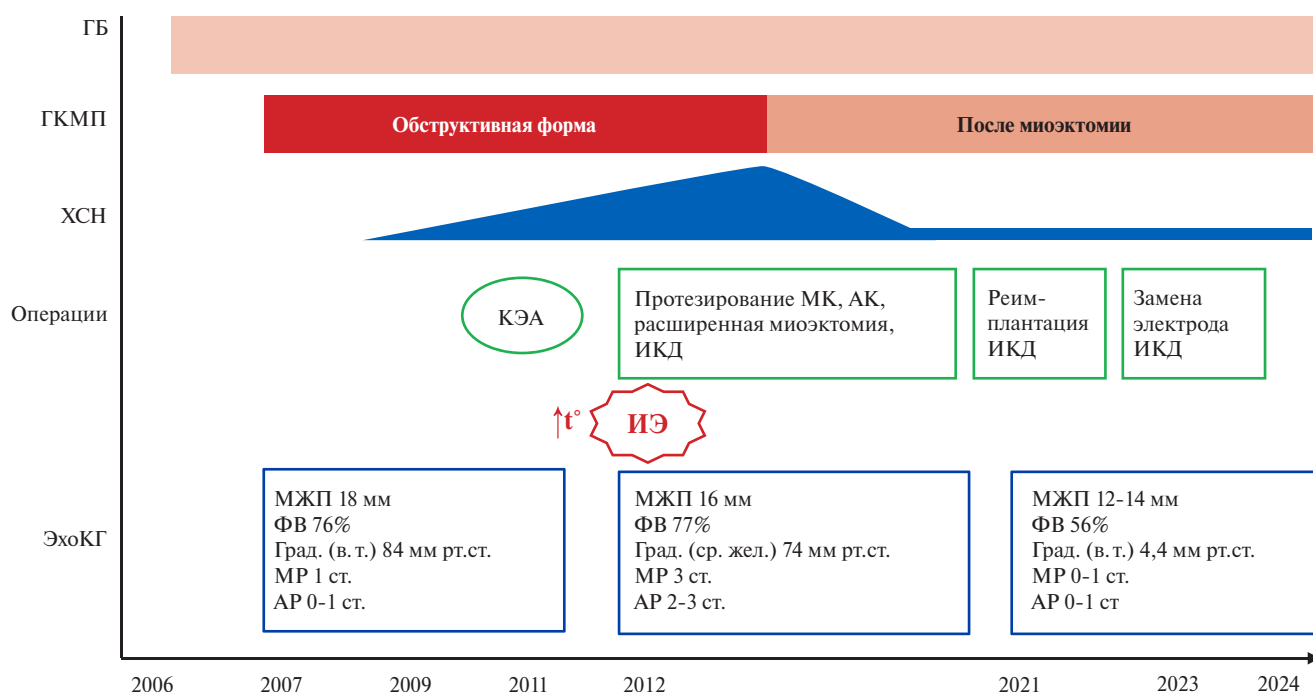


Рис. 1. Графический анамнез пациента.

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ГБ — гипертоническая болезнь, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИЭ — инфекционный эндокардит, КЭА — каротидная эндартерэктомия, МК — митральный клапан, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, в. т. — выносящий тракт левого желудочка, град. — градиент, ср. жел. — средняя треть левого желудочка.

Пациенту амбулаторно назначались различные антибактериальные препараты: амоксициллин с клавулановой кислотой (3 дня), азитромицин (6 дней), моксифлоксацин (5 дней), доксициклин (10 дней), вновь моксифлоксацин (5 дней) с неполным эффектом (температура повышалась периодически в течение дня до 37,5-37,7° С). Обратился в Факультетскую терапевтическую клинику им. В. Н. Виноградова для дальнейшего обследования и лечения.

2.2. Результаты физикального осмотра

Состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,7° С. Кожные покровы бледные, на шее с обеих сторон в области сонных треугольников рубцы после каротидной эндартерэктомии. Голеностопные суставы отечны, теплые на ощупь, болезненны при пальпации и активных движениях. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум в области верхушки сердца, который проводится в левую подмышечную область. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 66 уд./мин. АД 120/80 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, при пальпации край гладкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

2.3. Предварительный диагноз

Обструктивная ГКМП. Вторичный ИЭ с поражением митрального клапана?

2.4. Временная шкала (рис. 1)

2.5. Диагностическая оценка

При обследовании в Факультетской терапевтической клинике им. В. Н. Виноградова верифицировано наличие ИЭ с поражением митрального клапана. При посевах крови получен рост *Enterococcus faecium*, чувствительного к ванкомицину и хлорамфениколу. При трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ подтверждено наличие обструктивной ГКМП, а также выявлено поражение митрального клапана с вегетацией до 3 мм и развитием МР 3 ст.; фракция выброса (ФВ) 64%, левое предсердие (ЛП) 118 мл, остальные камеры сердца не расширены. Начата антибактериальная терапия ванкомицином (4,5 нед.) в сочетании с гентамицином (2 нед.), однако к моменту окончания курса лечения ванкомицином у пациента возобновились эпизоды субфебрильной лихорадки, а также появился диастолический шум в точке Боткина-Эрба. Проведена повторная чреспищеводная ЭхоКГ, при которой выявлено подвижное нитевидное эхопозитивное образование на аортальном клапане, отмечено появление аортальной регургитации 2-3 ст., которая отсутствовала ранее в дополнение к уже имеющейся МР 3 ст. Схема антибактериальной терапии была изменена на комбинацию даптомицина и кларитро-

мицина. На этом фоне температура тела нормализовалась, однако на последующем чреспищеводном ЭхоКГ спустя 12 дней отмечено появление второй струи регургитации, что расценено как деструкция клапана, нельзя было исключить возникновение абсцесса клапана.

В процессе обследования пациента рост *Enterococcus faecium* получен в материале мазка из зева. При осмотре отоларинголога данных за патологию ЛОР-органов не получено. Пациент был проконсультирован стоматологом: выполнена экстракция двух кариозных зубов с явлениями пародонтита, проведена полная санация ротовой полости. По всей видимости, наряду с хирургическим вмешательством, которое предшествовало развитию лихорадки, вклад в развитие бактериемии и ИЭ мог вносить одонтогенный компонент.

В повторных посевах крови роста микроорганизмов не выявлено.

В результате длительной антибактериальной терапии удалось подавить инфекционно-воспалительный процесс, однако тяжелая недостаточность митрального и аортального клапана требовала хирургического лечения.

Пациент был проконсультирован в РНЦХ им. Б. В. Петровского. По данным контрольной ЭхоКГ, выполненной до операции, сохранялись аортальная регургитация 2-3 ст. и МР 3 ст. с передне-систолическим движением створок митрального клапана в сторону МЖП. Кроме того, помимо обструкции выносящего тракта ЛЖ (градиент давления 51 мм рт.ст.) в полости ЛЖ отмечено наличие гипертрофированной папиллярной мышцы, в связи с чем в систолу происходила облитерация полости ЛЖ, градиент давления в средней трети ЛЖ достигал 74 мм рт.ст., толщина МЖП до 16 мм, ФВ 77%. Таким образом, у пациента имели место митральная и аортальная недостаточность в рамках перенесенного ИЭ в сочетании с обструктивной ГКМП с признаками внутрижелудочковой обструкции и обструкции выносящего тракта ЛЖ.

2.6. Клинический диагноз

Основное комбинированное заболевание:

1. Обструктивная ГКМП (внутрижелудочковая обструкция, обструкция выносящего тракта ЛЖ).

2. Подострый вторичный ИЭ с поражением митрального и аортального клапана, вызванный *Enterococcus faecium*.

Осложнения: митральная недостаточность 3 ст., аортальная недостаточность 2-3 ст. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, 2-3 функциональный класс по NYHA.

Фоновое заболевание: стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, билатеральная каротидная эндартерэктомия (август 2011г). Кариес, пародонтит и экстракция зубов 1.5 и 4.6.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., 2 степени повышения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Метаболический синдром (гиперлипидемия, гиперурикемия, ожирение 1 ст.).

2.7. Дифференциальная диагностика

Исходно при обследовании пациента проводилась дифференциальная диагностика синдрома гипертрофии миокарда с болезнями накопления, инфильтративными и митохондриальными заболеваниями, для которых также характерен фенотип ГКМП. В процессе диагностики ИЭ исключались иные причины лихорадки и воспалительных изменений в крови, диагноз ИЭ был поставлен в соответствии в действующими на тот момент критериями Duke [5].

2.8. Медицинские вмешательства

В феврале 2012г в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии пациенту выполнено универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана, расширенная миоэктомия МЖП и протезирование аортального клапана. Были применены механические двустворчатые протезы. Также был имплантирован ИКД в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

По результатам гистологического исследования материала, полученного интраоперационно, в ткани перегородки выявлено хаотичное неупорядоченное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов, что характерно для ГКМП. В папиллярной мышце — явления дистрофии кардиомиоцитов. Аортальный клапан — признаки хронического продуктивного эндокардита склерозированных створок с признаками обострения процесса; митральный клапан — очаговые явления хронического эндокардита, склероз хорд митрального клапана.

2021г: реимплантация ИКД в связи с истощением источника питания.

2023г: реимплантация шокового электрода ИКД в связи с его переломом.

2.9. Динамика и исходы

После операции самочувствие пациента существенно улучшилось. Умеренные физические нагрузки с тех пор переносит удовлетворительно. Регулярно проводились проверки ИКД: неоднократно регистрировались пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии, однако устойчивых желудочковых нарушений ритма и адекватных срабатываний ИКД не было.

В апреле 2024г (в 53 года), спустя 12 лет после операции, пациент проходил плановое обследование в Факультетской терапевтической клинике им. В. Н. Виноградова. На момент поступления получал бисопролол, периндоприл, индапамид, аторвастатин и варфарин. Пациента беспокоили лишь нечастые эпизоды гипотонии (АД 80/60 мм рт.ст.), которые регрессировали после коррекции антигипертензивной терапии.

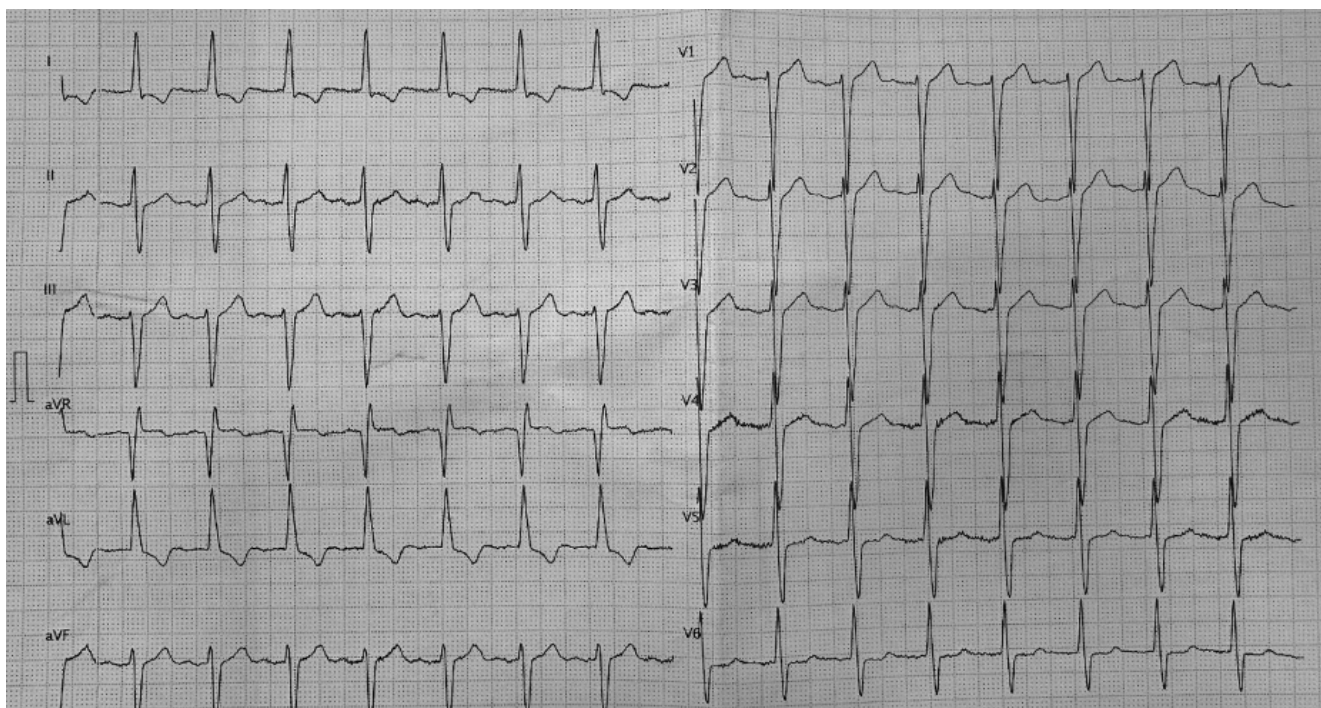


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента.

На электрокардиограмме синусовый ритм, отмечаются признаки блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса, дилатации ЛП и межпредсердной блокады. Отсутствуют классические вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ (сумма амплитуд зубца S в отведении V1 плюс вольтаж зубца R в отведении V5 или V6 < 35 мм), однако имеются критерии гипертрофии ЛЖ Reguero-Lo Presti (сумма максимального вольтажа зубца S (в любом отведении) и вольтажа зубца S в отведении V4 ≥ 28 мм (≥ 28 мм для мужчин; ≥ 23 мм для женщин), Cornell (зубец S в отведении V3 + зубец R в отведении aVL > 28 мм для мужчин; ≥ 20 мм для женщин), а также сумма зубцов R в I отведении и S в III > 25 мм) (рис. 2). При суточном мониторингировании электрокардиограммы на фоне 15 мг бисопролола ЧСС в пределах оптимальных значений (днем 68-96 уд./мин. (средняя ЧСС — 72 уд./мин), ночью 63-82 уд./мин (средняя ЧСС — 68 уд./мин), PQ максимально до 200 мс), зарегистрировано 122 желудочковых экстрасистолы 3 морфологий, 1 эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии из 7 комплексов QRS.

По данным ЭхоКГ данных за дисфункцию протезов митрального и аортального клапанов не получено. Отмечается гипертрофия ЛЖ до 12 мм в средней трети МЖП, в верхней трети до 14 мм без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ, задняя стенка ЛЖ. Отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела 118 г/м². Глобальная и локальная сократимость ЛЖ не нарушены (ФВ ЛЖ 56%). Присутствует дилатация полости ЛП (передне-задний диаметр ЛП — 5,6 см, объем ЛП — 116 мл, индексированный

объем ЛП — 51,3 мл/м²), остальные камеры сердца не расширены: конечно-диастолический размер ЛЖ — 5,0 см, конечно-диастолический объем ЛЖ — 101 мл; передне-задний размер правого желудочка — 3,4 см; объем правого предсердия — 72 мл, индексированный объем правого предсердия — 31,9 мл/м².

С учетом факторов риска ишемической болезни сердца, в т.ч. стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий в анамнезе, проведена сцинтиграфия миокарда. В покое данных за очаговые дефекты перфузии не получено. При нагрузке достигнута ЧСС 145 уд./мин (87% от максимальной расчетной ЧСС): признаков достоверной очаговой преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявлено.

При ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий признаков рестенозов не выявлено. Уровень липопротеинов низкой плотности на фоне приема статинов в сочетании с эзетимибом соответствует целевому и составляет 1,63 ммоль/л.

3. Обсуждение

Актуальным вопросом является профилактика ИЭ у пациентов с ГКМП. Подход к назначению антибиотиков пациентам с ГКМП при вмешательствах, сопровождающихся риском bacteriemia, меняется с каждой новой редакцией рекомендаций по ИЭ. До 2007г антибактериальная профилактика рекомендовалась всем пациентам с ГКМП перед инвазивными процедурами, особенно при наличии обструкции выносящего тракта ЛЖ. В дальнейшем профилактика ИЭ была отменена для пациентов с ГКМП из-за

сомнений в её эффективности и риске развития антибиотикорезистентности, связанной с профилактической терапией [6]. В настоящее время пациенты с ГКМП относятся к категории промежуточного риска ИЭ и рутинно им не показана антибиотикопрофилактика [4]. Вместе с тем следует отметить, что риск развития ИЭ при ГКМП в 32,8 раза выше, чем в общей популяции [7]. Особенно высок риск ИЭ у пациентов с обструктивной ГКМП в сочетании с дилатацией ЛП [8], что как раз имело место в представленном клиническом случае.

Сочетанные операции у пациентов с ГКМП не являются редкостью. Миоэктомия может выполняться одномоментно с аортокоронарным шунтированием, имплантацией ИКД или протезированием клапанов. Тем не менее именно протезирование клапанов при ГКМП требуется нечасто и не превышает 1-2% в структуре сочетанных операций в экспертных центрах, где выполняется миоэктомия [9]. Особенно редким при хирургическом лечении ГКМП является протезирование клапанов, пораженных инфекционным процессом, что значительно повышает сложность оперативного вмешательства. Показания к замене клапанов в этом случае стандартны: сердечная недостаточность, которая, несомненно, имела у нашего пациента, неконтролируемая инфекция и высокий риск эмболических осложнений [1].

Уникальность представленного наблюдения состоит в выборе оптимального объема хирургического лечения и прекрасных отдаленных результатах, которые были оценены спустя 12 лет после перенесенного эндокардита и операции. Аналогичных случаев в литературе обнаружить не удалось. В регистр отделения сердечно-сосудистой хирургии клиники Mayo, в который набирались пациенты с ГКМП, осложненной присоединением ИЭ, за 23 года вошло 43 пациента:

95% больных в этом регистре была выполнена септальная миоэктомия, в 58% случаев одномоментно выполнялись вмешательства на клапанах (протезирование или вальвулопластика) [10]. При этом лишь двоим пациентам было одномоментно произведено протезирование сразу двух клапанов, однако ни одному из них не выполнялась миоэктомия, в отличие от представленного нами наблюдения.

4. Заключение

Пациенты с ГКМП имеют повышенный риск развития ИЭ, однако при своевременной диагностике и активном лечении эндокардита возможен хороший отдаленный прогноз. В настоящем клиническом случае крайне важную роль сыграло хирургическое лечение пациента, в ходе которого было выполнено не только протезирование митрального и аортального клапана, пораженных в рамках ИЭ, но и одномоментно осуществлено хирургическое лечение ГКМП в объеме расширенной миоэктомии и имплантации ИКД.

5. Прогноз для пациента

С учетом соблюдения всех рекомендаций и удовлетворительного состояния на момент обследования в апреле 2024г прогноз для пациента является относительно благоприятным.

Информированное согласие

Пациент дал письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: 15 апреля 2024г).

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

Литература/References

- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziova NA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козилова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart Journal. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Lutokhina YuA, Blagova OV, Kogan EA, et al. Prevalence of myocarditis and its contribution to the course of the disease in patients with primary myocardial hypertrophy syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(11):5528. (In Russ.) Лутохина Ю.А., Благова О.В., Коган Е.А. и др. Распространенность миокардита и его вклад в течение заболевания у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5528. doi:10.15829/1560-4071-2023-5528.
- Delgado V, Marsan NA, Waha S, et al. ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2023;44(39):3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30(4):633-8. doi:10.1086/313753.
- Dominguez F, Ramos A, Bouza E, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study. Medicine (Baltimore). 2016;95(26):e4008. doi:10.1097/MD.0000000000004008.
- Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J. 2018;39(7):586-95. doi:10.1093/eurheartj/ehx655.
- Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. 1999;99(16):2132-7. doi:10.1161/01.cir.99.16.2132.
- Dzemeshevich SL. Cardiac surgery. The level of evidence is expert. MEDpress-inform, 2024. 344 p. (In Russ.) Дземешевич С.Л. Кардиохирургия. Уровень доказательности экспертный. МЕДпресс-информ, 2024. 344 с. ISBN: 978-5-907760-67-7.
- Oberoi M, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Surgical Management of Hypertrophic Cardiomyopathy Complicated by Infective Endocarditis. Ann Thorac Surg. 2022;114(3):744-9. doi:10.1016/j.athoracsurg.2022.01.016.



Сочетанная альтернация комплекса QRS и зубца Т — новый электрокардиографический феномен при синдроме удлинённого интервала QT: клиническое наблюдение

Макаров Л. М., Акопян А. Г., Комолятова В. Н., Беспорточный Д. А.

Представлен ранее не описанный электрокардиографический паттерн у больной с синдромом удлинённого интервала QT в виде сочетанной альтернации комплекса QRS и зубца Т. Обсуждаются его возможные электрофизиологические механизмы и прогностическое значение.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, сочетанная альтернация комплекса QRS и зубца Т, новый электрокардиографический паттерн.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России, Москва, Россия.

Макаров Л. М.* — д.м.н., профессор, руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, ORCID: 0000-0002-0111-3643, Акопян А. Г. — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, ORCID: 0000-0002-4867-0594, Комолятова В. Н. — д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, ORCID: 0000-0002-3691-7449, Беспорточный Д. А. — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, ORCID: 0000-0002-3699-2289.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dr.leonidmakarov@mail.ru

АТ — альтернация зубца Т, АQRS — альтернация комплекса QRS, СУИQT — синдром удлинённого интервала QT, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиографический/электрокардиограмма.

Рукопись получена 05.07.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 10.09.2024



Для цитирования: Макаров Л. М., Акопян А. Г., Комолятова В. Н., Беспорточный Д. А. Сочетанная альтернация комплекса QRS и зубца Т — новый электрокардиографический феномен при синдроме удлинённого интервала QT: клиническое наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10S):6036. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6036. EDN RMHMCY

Combined QRS complex and T wave alternans — a new electrocardiographic phenomenon in long QT syndrome: a clinical observation

Makarov L. M., Akopyan A. G., Komolyatova V. N., Besportochny D. A.

A previously undescribed electrocardiographic pattern is presented in a female patient with long QT syndrome in the form of combined QRS complex and T wave alternans. Possible electrophysiological mechanisms and prognostic value are discussed.

Keywords: long QT syndrome, combined QRS complex and T wave alternans, new electrocardiographic pattern.

Relationships and Activities: none.

Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia.

Makarov L. M.* ORCID: 0000-0002-0111-3643, Akopyan A. G. ORCID: 0000-0002-4867-0594, Komolyatova V. N. ORCID: 0000-0002-3691-7449, Besportochny D. A. ORCID: 0000-0002-3699-2289.

*Corresponding author: dr.leonidmakarov@mail.ru

Received: 05.07.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 10.09.2024

For citation: Makarov L. M., Akopyan A. G., Komolyatova V. N., Besportochny D. A. Combined QRS complex and T wave alternans — a new electrocardiographic phenomenon in long QT syndrome: a clinical observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10S):6036. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6036. EDN RMHMCY

Синдром удлинённого интервала QT (СУИQT) — заболевание с высоким риском внезапной смерти [1]. В диагностические критерии входит ряд электрокардиографических (ЭКГ) изменений процесса реполяризации желудочков (удлинение интервала QT, изменения зубца Т) [2, 3]. Представляем ЭКГ паттерн, ранее не описанный, у больных с СУИQT.

Описание случая

Девочка Мия Б. 6 лет. При плановом обследовании на ЭКГ выявлено удлинение интервала QT. Жалоб нет, терапию не получает, случаи синкопе, внезапной

смерти в семье мать ребенка отрицает. По органам без особенностей, эхокардиография в норме, анализы крови, мочи, электролиты крови, гормоны щитовидной железы в норме. На ЭКГ покоя в 12 отведениях (рис. 1) интервал QTc 568 мс при норме до 440 мс. При холтеровском мониторировании (ХМ) аритмий нет, среднесуточный интервал QTc — 559 мс. Во время ночного сна при ХМ регистрировались эпизоды альтернации зубца Т (АТ) и альтернации комплекса QRS (АQRS) (рис. 2). Поставлен диагноз СУИQT, назначена терапия атенололом. Больная направлена на молекулярно генетическое исследование.

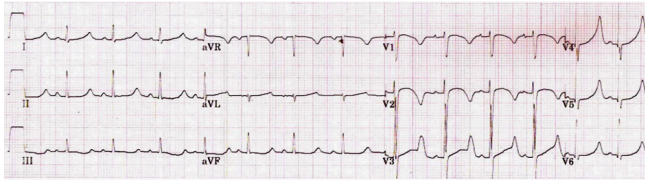


Рис. 1. 12-канальная ЭКГ больной Ми Б. 6 лет.

Примечание: ритм синусовый. Частота сердечных сокращений 94 уд./мин (интервал R-R 638 мс), электрическая ось сердца 68°, PR интервал 134 мс, ширина комплекса QRS 78 мс, интервал QT 454 мс. Корригированный интервал QT (QTc) по формуле Базетта ($QT/\sqrt{RR}$) — 568 мс. Морфология зубца T (интервала QT) во II отведении с длинной изолинией сегмента ST.

Обсуждение

Диагноз СУИQT ставится на основании критериев Шварца, в которые входят балльная оценка интервала QTc на ЭКГ покоя (QTc >480 мс имеет значимость в 3 балла; QTc от 460 до 479 мс — 2 балла; QTc от 450 до 459 мс — 1 балл), желудочковая тахикардия "torsade de pointes" (2 балла), изменения зубца (двугорбые или AT (по 1 баллу)), данные анамнеза [2, 3]. При наличии >3,5 баллов диагноз СУИQT считается высоковероятным, фактически подтвержденным. У нашей больной сумма баллов по Шварцу составила 4.

Были также зарегистрированы периоды бифазной AT в ночное время (рис. 2), как циклическое чередование зубцов T различной морфологии в следующих друг за другом сердечных циклах. В работе Zareba W, et al. [4] AT была выявлена у 30 из 2442 больных СУИQT (1,2%) на ЭКГ покоя в 12 отведениях. При ХМ мы выявили AT в 5,5% при обследовании 54 больных СУИQT¹. У 83% больных СУИQT AT регистрировался при интервале QTc >500 мс. Сердечные события регистрировались достоверно чаще в группе больных с AT, чем у больных с таким же интервалом QT без AT [4].

AQRS описывалась еще в начале XXв, но считалась крайне редким ЭКГ-феноменом (W. Hamburger, 1936). В первой отечественной монографии, посвященной нарушениям ритма сердца, Сигала А. М., отдельная посвящена глава AQRS². Сигал А. М. пишет:

"Альтернация принадлежит к сравнительно малоизученным вопросам кардиологии... Заключается она в том, что на электрокардиограмме при правильном ритмичном следовании всех комплексов и зубцов, отмечаются колебания в их величине и размерах. Желудочковые комплексы и ширина QRS остается при этом почти неизменны."

¹ Makarov L, Komoliatova V, Zaklyazminskaya E, Dmitrieva A. Ambulatory ECG Monitoring in Patients With Long QT Syndrome. Conference: Scientific Session AHA. Su 3177. Chicago 10-12 November 2018. Su3177 | Sunday, November 11, 2018. doi:10.13140/RG.2.2.32275.69921.

² Сигал А. М. Ритмы сердечной деятельности и их нарушения. 1935, Одесса. 367 с.

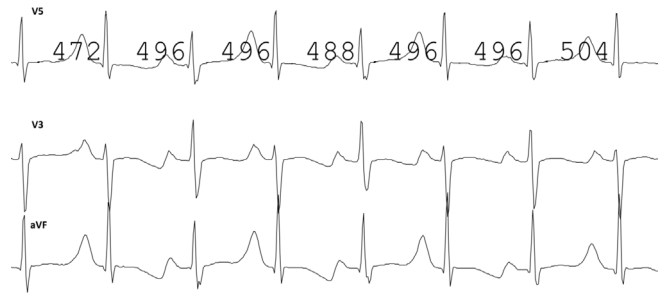


Рис. 2. AT (циклическое чередование морфологии зубца T) и AQRS (циклическое чередование амплитуды комплекса QRS со второго по пятое сокращение) во всех отведениях во время ночного сна (03:54) у больной Ми Б. 6 лет с диагнозом СУИQT.

Примечание: в отведении V5 обозначены интервалы RR в мс.

Выделяют "механическую" и "электрическую" AQRS, объединенные под общим термином "альтернация сердца" [5]. Механическая альтернация регистрируется при перикардитах, тампонадах, за счет циклических колебаний жидкости в перикарде при каждом последующем сокращении сердца. Электрическая альтернация развивается за счет альтернации реполяризации и рефрактерности в волокнах миокарда или альтернации проведения импульса и описывается чаще всего в залпах пароксизмальной тахикардии. Нам не встретилось клинических описаний электрической AQRS на синусовом ритме, тем более, в сочетании с AT. Только в одной экспериментальной работе, на модели третьего молекулярно-генетического варианта СУИQT (LQT3) у собак, отмечалась сочетанная AT/AQRS перед развитием тахикардии torsade de pointes [6]. У нашей больной генетическое исследование в работе, но мы обосновано предполагаем именно третий вариант СУИQT (LQT3) ввиду типичного для этого варианта фенотипа ЭКГ паттерна [7] и возникновения паттерна AT/AQRS в ночное время, когда типично возникновение сердечных событий у больных LQT3 [8].

Заключение

1. Сочетанная AT и комплекса QRS является новым, ранее не описанным, ЭКГ-феноменом у больных с СУИQT.

2. Высоковероятно, что сочетание этих двух проаритмических ЭКГ-феноменов повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у больных с СУИQT, что требует дальнейшего наблюдения и изучения.

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

Литература/References

1. Moss A. The Long QT interval syndrome. The American Journal of Cardiology 1997;20: p.17-19. doi:10.1016/s0002-9149(97)00116-1.
2. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation. 1993;88(2):782-4. doi:10.1161/01.cir.88.2.782.
3. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz P. Congenital long QT syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:18. doi:10.1186/1750-1172-3-18.
4. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 1994;23(7):1541-6. doi:10.1016/0735-1097(94)90653-x.
5. Surawicz B, Fisch C. Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations. J Am Coll Cardiol. 1992;20(2):483-99. doi:10.1016/0735-1097(92)90122-4.
6. Chinushi M, Hosaka Y, Washizuka T, et al. Arrhythmogenesis of T wave alternans associated with surface QRS complex alternans and the role of ventricular prematurity: observations from a canine model of LQT3 syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13(6):599-604. doi:10.1046/j.1540-8167.2002.00599.x.
7. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation. 1995;92(10):2929-34. doi:10.1161/01.cir.92.10.2929.
8. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2001;103(1):89-95. doi:10.1161/01.cir.103.1.89.

