

## Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и ее фенокопиями

Полякова А. А.<sup>1,2</sup>, Крутиков А. Н.<sup>2</sup>, Семернин Е. Н.<sup>1,2</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>, Гудкова А. Я.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Установить соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и фенокопий ГКМП, а также изучить этиологическую структуру фенокопий ГКМП у пациентов Северо-Западного региона России в разных возрастных группах.

**Материал и методы.** В исследование включен 321 пациент с гипертрофией левого желудочка  $\geq 15$  мм по данным эхокардиографического исследования. Проведены все необходимые клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики для верификации ГКМП и фенокопий ГКМП. При формулировке диагноза использована классификация MOGE(S).

**Результаты.** В структуре ГКМП в молодом возрасте на долю идиопатической ГКМП приходится 92% (n=62), фенокопии ГКМП диагностированы в 8% случаев (болезнь Данона (n=1 (2%)), изолированный саркоидоз сердца (n=1 (2%)) и системный AL-амилоидоз (n=3 (4%)).

Идиопатическая ГКМП установлена также у подавляющего большинства пациентов среднего возраста, в 85% случаев (n=86). Фенокопии ГКМП (15%) имели место при изолированном саркоидозе сердца (n=3 (3%)), системных формах амилоидоза (n=12 (12%)) — AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца (n=11, 11%), наследственный транстретиновый амилоидоз (n=1, 1%). Из 153 обследованных пациентов с ГКМП в возрасте  $\geq 60$  лет у 85% пациентов (n=131) диагностирована идиопатическая ГКМП, фенокопии ГКМП выявлены в 15% случаев (n=22). В этиологической структуре фенокопий ГКМП транстретиновый амилоидоз составил 10%, при этом ненаследственный транстретиновый амилоидоз — 6% случаев (n=9), наследственный транстретиновый амилоидоз — 4% (n=6); AL-амилоидоз — 4% (n=6). У 1 пациентки верифицирована акромегалическая кардиомиопатия (1%). В данной статье представляем 3 клинических случая, демонстрирующих трудности проведения дифференциального диагноза между идиопатической ГКМП и различными фенокопиями ГКМП.

**Заключение.** Во всех возрастных группах преобладает идиопатическая ГКМП. Лизосомальные болезни накопления относятся к редким заболеваниям. Изолированное поражение сердца амилоидозом и саркоидозом встречается чаще, чем диагностируется. Обнаружена высокая частота изолированного поражения сердца амилоидозом в возрасте до 45 лет. Этиологическая структура фенокопий ГКМП в пожилом возрасте представлена преимущественно транстретиновым кардиомиопатическим амилоидозом наследственного и ненаследственного типов.

**Ключевые слова:** идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия, фенокопии гипертрофической кардиомиопатии, болезнь Данона, изолированный саркоидоз сердца, AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ

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

Полякова А. А.\* — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний, ассистент кафедры терапии факультетской с клиникой, с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ, ORCID: 0000-0002-6655-5274, Крутиков А. Н. — в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Семернин Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с клиникой, руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-8447-6919, Костарева А. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с клиникой, директор Института Молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры терапии факультетской с клиникой, в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
lica.polyakova@mail.ru

АТТР(mt)-амилоидоз — наследственный транстретиновый амилоидоз, АТТР(wt)-амилоидоз — ненаследственный транстретиновый амилоидоз, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 31.01.2019

Рецензия получена 06.02.2019

Принята к публикации 08.02.2019



**Для цитирования:** Полякова А. А., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Костарева А. А., Гудкова А. Я. Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и ее фенокопиями. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):35–41  
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41

## The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies

Polyakova A. A.<sup>1,2</sup>, Krutikov A. N.<sup>2</sup>, Semernin E. N.<sup>1,2</sup>, Kostareva A. A.<sup>1,2</sup>, Gudkova A. Ya.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To determine the relation between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and HCM phenocopies, as well as to study the etiological pattern of HCM phenocopies in patients of the North-Western region of Russia in different age groups.

**Material and methods.** The study included 321 patients with left ventricular hypertrophy  $\geq 15$  mm according to an echocardiography. All the necessary clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods for verification of HCM and HCM phenocopies was carried out. In the diagnosis, the MOGE(S) classification was used.

**Results.** At a young age, idiopathic HCM accounts for 92% (n=62), HCM phenocopies — 8% (Danon disease (n=1 (2%)), isolated cardiac sarcoidosis (n=1 (2%)) and systemic AL amyloidosis (n=3(4%)).

Idiopathic HCM is also found in the vast majority of middle-aged patients — in 85% of cases (n=86). HCM phenocopies (15%) were in isolated cardiac sarcoidosis (n=3 (3%)), systemic amyloidosis variants (n=12 (12%)) — AL amyloidosis with predominant cardiac injury (n=11,11%), hereditary transthyretin amyloidosis (n=1,1%).

Of the 153 examined patients with HCM aged  $\geq 60$  years old, 85% (n=131) were diagnosed with idiopathic HCM. HCM phenocopies were detected in 15% of cases (n=22). In the etiological pattern of HCM phenocopies, transthyretin amyloidosis was 10%: non-hereditary transthyretin amyloidosis — 6% (n = 9), hereditary transthyretin amyloidosis — 4% (n=6); AL amyloidosis — 4% (n=6). In 1 patient, acromegalic cardiomyopathy (1%) was verified. In this article, we present 3 clinical cases that demonstrate the difficulty of differential diagnosis between idiopathic HCM and various HCM phenocopies.

**Conclusion.** In all age groups, idiopathic HCM predominates. Lysosomal storage diseases classify as rare diseases. Isolated cardiac injury with amyloidosis and sarcoidosis is widely met but less often diagnosed. We determined a high frequency of isolated cardiac injury with amyloidosis under the age of 45 years. The etiological pattern of HCM phenocopies in the elderly is represented mainly by transthyretin cardiomyopathic amyloidosis of hereditary and non-hereditary variants.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенной среди всех кардиомиопатий. Встречаемость ГКМП составляет 1 на 500 человек во взрослой популяции.

Хорошо известно, что этиология ГКМП гетерогенна и в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г принято выделять 2 основные группы: идиопатическую ГКМП и фенокопии ГКМП [1]. При этом на долю ГКМП, обусловленной генетическими вариантами в генах, кодирующих выработку белков саркомера, приходится 60% всех случаев, а фенокопии ГКМП составляют 5-10% [1]. Согласно зарубежным публикациям в этиологической структуре фенокопий ГКМП преобладают системные формы амилоидоза с внеклеточными отложениями амилоида (AL-амилоидоз, наследственный (АТТР(mt)-амилоидоз) и ненаследственный (АТТР(wt)-амилоидоз) трастиретинный амилоидоз), болезни накопления гликогена, характеризующиеся формированием внутриклеточных депозитов и митохондриальные заболевания, обусловленные нарушением энергетического обмена [2]. Верификация фенокопий ГКМП важна для определения стратегии скрининга семьи, оценки риска неблагоприятных событий и проведения этиопатогенетической терапии, разработанной в настоящее время для многих нозологий.

В настоящее время удобным инструментом, применяемым в клинической практике, является классификация MOGE(S), которая охватывает быстро растущие знания о генетических вариантах, приобретенных причинах (вирусные инфекции) и других состояниях, связанных с развитием кардиомиопатий (например, кардиотоксичность). Основу новой системы MOGE(S) составляют пять ключевых позиций: морфо-функциональная характеристика (M); оценка поражения органов (O) и систем; генетический/семейный вариант наследования (G); этиологическая причина (E) с подробной

**Key words:** idiopathic hypertrophic cardiomyopathy, phenocopies of hypertrophic cardiomyopathy, Danon disease, isolated cardiac sarcoidosis, AL amyloidosis with predominant cardiac injury.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Polyakova A. A. ORCID: 0000-0002-6655-5274, Krutikov A. N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Semernin E. N. ORCID: 0000-0001-8447-6919, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821.

**Received:** 31.01.2019 **Revision Received:** 06.02.2019 **Accepted:** 08.02.2019

**For citation:** Polyakova A. A., Krutikov A. N., Semernin E. N., Kostareva A. A., Gudkova A. Ya. The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):35–41. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41

информацией о генетическом дефекте или другой основной причине болезни; дополнительная информация о функциональном состоянии (S) с использованием оценки стадии сердечной недостаточности (ACC/АНА) и функционального класса (ФК) по NYHA [3].

Несмотря на имеющиеся публикации зарубежных авторов, в России недостаточно сведений об этиологической структуре фенокопий ГКМП, что и определило актуальность проведения настоящего исследования. Таким образом, целью работы явилось установление соотношения идиопатической ГКМП и фенокопий ГКМП, а также уточнение этиологической структуры фенокопий ГКМП у пациентов разных возрастных групп Северо-Западного региона России.

### Материал и методы

В исследование включен 321 пациент с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ)  $\geq 15$  мм по данным эхокардиографического исследования. Пациенты распределены по трем возрастным группам: молодые (n=67) — от 18 до 44 лет, средний возраст (n=101) — от 45 до 59 лет, пожилые (n=153)  $\geq 60$  лет. Проведена оценка жалоб, анамнестических сведений, проанализированы особенности клинической картины заболевания, выполнены стандартные лабораторные и инструментальные методы диагностики, представленные в таблице 1.

При подозрении на фенокопии ГКМП были применены дополнительные методы исследования:

- протеинограмма;
- уровень каппа-, лямбда цепей в сыворотке крови и моче (методом free light chain assays);
- белок Бенс Джонса;
- активность фермента альфа-галактозидазы А (сухие пятна крови);
- биопсия подкожно-жировой клетчатки;
- трепанбиопсия;

Таблица 1

- электронейромиография;
- генетический анализ (гены транстретина и альфа-галактозидазы A);
- консультация гематолога и невролога;
- магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием;
- сцинтиграфия сердца.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты

Соотношение идиопатической ГКМП и фенокопий ГКМП в разных возрастных группах продемонстрировано на рисунке 1.

В молодом возрасте на долю идиопатической ГКМП приходится 92% ( $n=62$ ), фенокопии ГКМП составляют 6% случаев, что представлено на рисунке 2.

Среди фенокопий ГКМП выявлены болезнь Данона ( $n=1$  (2%)) и системный AL-амилоидоз ( $n=3$  (4%)). Гипертрофический фенотип обнаружен при изолированном саркоидозе сердца у одного пациента (2%).

Диагноз идиопатической ГКМП установлен также у подавляющего большинства пациентов среднего возраста, в 85% случаев ( $n=86$ ). В этиологической структуре фенокопий ГКМП преобладают системные формы амилоидоза ( $n=12$  (12%)). У пациентов среднего возраста наиболее частой формой амилоидоза является AL-амилоидоз (11%). У одной пациентки 58 лет верифицирован АТТР(mt)-амилоидоз (1%). Гипертрофический фенотип выявлен при изолированном саркоидозе сердца в 3 случаях (3%). Этиологическая структура фенокопий ГКМП у пациентов среднего возраста продемонстрирована на рисунке 3.

Из 153 обследованных пациентов с ГКМП в пожилом возрасте у 131 пациента (85%) диагностирована идиопатическая ГКМП, фенокопии ГКМП верифицированы у 22 пациентов (15%), что представлено на рисунке 4.

В этиологической структуре фенокопий ГКМП в возрасте  $\geq 60$  лет преобладает транстретинный амилоидоз (10%), как АТТР(mt)-амилоидоз, так и АТТР(wt)-амилоидоз. При этом в 9 случаях (6%) установлен прижизненный диагноз АТТР(wt)-амилоидоза, у 6 пациентов (4%) — АТТР(mt)-амилоидоза (у 2 больных Val30Met-амилоидоз и в 4 случаях не Val30Met-амилоидоз). Второй по частоте фенокопией ГКМП является AL-амилоидоз ( $n=6$ , 4%). У 1 пациентки имела место акромегалическая кардиомиопатия (1%), имитирующая ГКМП [4].

В данной статье представляем 3 клинических случая, демонстрирующих трудности проведения дифференциального диагноза между идиопатической ГКМП и различными фенокопиями ГКМП, особенно при стертой внесердечной симптоматике (№ 1) или изолированном поражении сердца (№ 2, № 3).

### Клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики

Клинико-лабораторные методы	Инструментальные методы
Оценка жалоб	ЭКГ
Анамнестические сведения	Суточное мониторирование ЭКГ
Построение родословных	Эхокардиография
Клинический анализ крови	Рентгенография органов грудной клетки
Общий анализ мочи	Нагрузочные пробы (по показаниям)
Биохимический анализ крови	Коронароангиография (по показаниям)

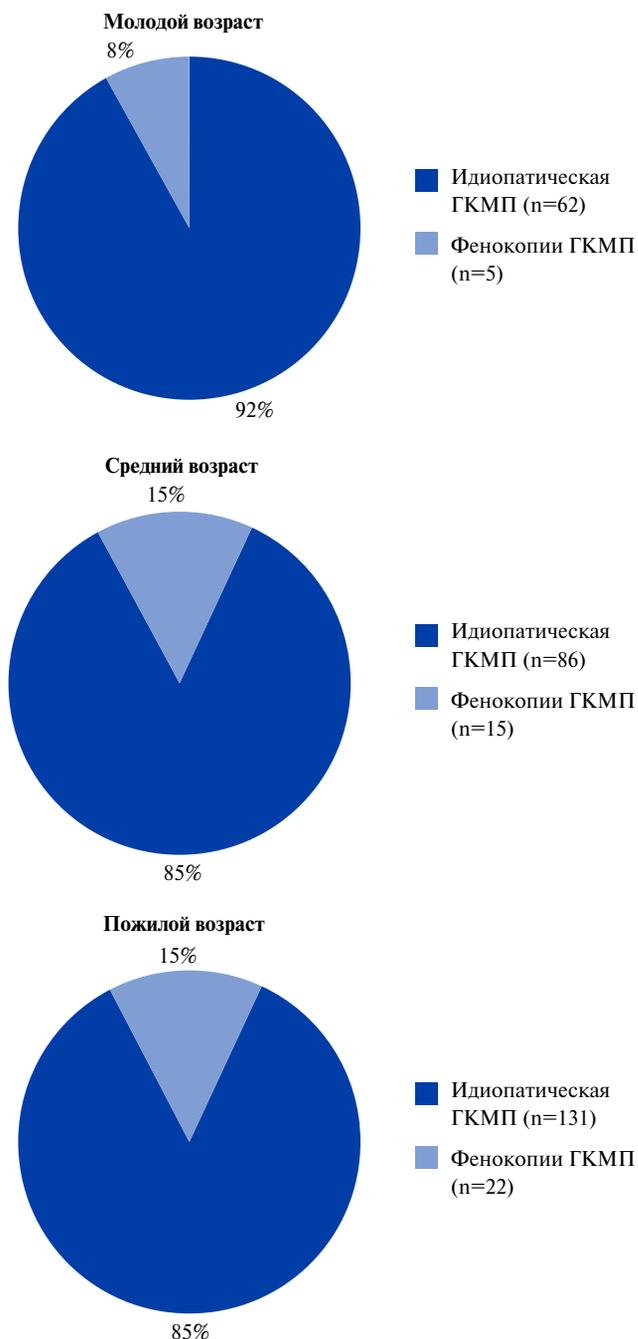
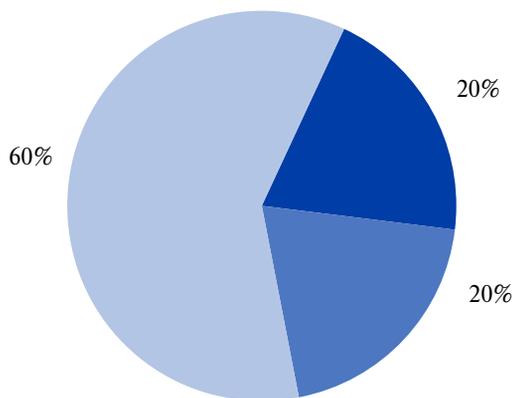
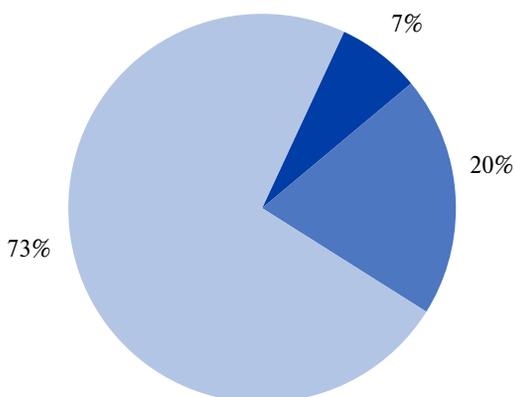


Рис. 1. Соотношение идиопатической гипертрофической кардиомиопатии и фенокопий гипертрофической кардиомиопатии в разных возрастных группах (%).



- Болезнь Данон (n=1)
- Изолированный саркоидоз сердца (n=3)
- AL – амилоидоз (n=3)

Рис. 2. Этиологическая структура фенокопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов молодого возраста (%).



- АТТР (mt) – амилоидоз (n=1)
- Изолированный саркоидоз сердца (n=3)
- AL – амилоидоз (n=11)

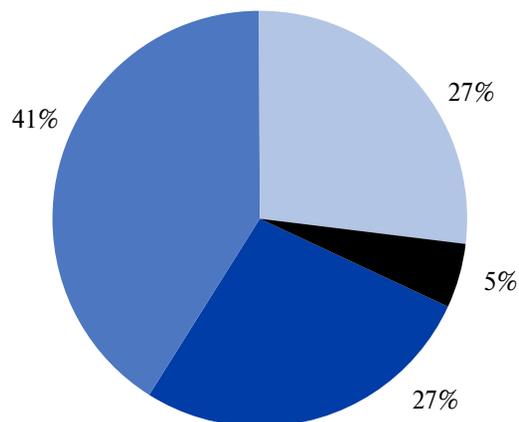
Рис. 3. Этиологическая структура фенокопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов среднего возраста (%).

### Клинический случай № 1

У пациента 21 года основными жалобами на момент обращения являются: перебои в работе сердца, синкопальные состояния, одышка при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза заболевания известно, что с рождения выслушивался систолический шум в сердце. С 2-летнего возраста по данным эхокардиографии отмечались признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В возрасте 8 лет установлен диагноз симметричной ГКМП, необструктивная форма.

При сборе наследственного анамнеза выяснено, что мать пациента умерла внезапно в возрасте 28 лет, дядя по материнской линии страдал неизвестным заболеванием сердца также с летальным исходом в молодом возрасте, двоюродный брат пациента страдает ГКМП.

На момент обследования при проведении эхокардиографии у пациента также был подтвержден гипер-



- АТТР (mt) – амилоидоз (n=6)
- АТТР (wt) – амилоидоз (n=9)
- AL – амилоидоз (n=6)
- Акромегалическая кардиомиопатия (n=1)

Рис. 4. Этиологическая структура фенокопий гипертрофической кардиомиопатии у пациентов ≥60 лет (%).

трофический фенотип, соответствующий критериям ГКМП: межжелудочковая перегородка (МЖП) 14 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗС ЛЖ) 15 мм, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) 144 г/м<sup>2</sup>, левое предсердие (ЛП) 28 мм, индекс объема ЛП 17 мл/м<sup>2</sup>, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 48 мм. У пациента имеет место хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ по Simpson – 56%), соответствующая II ФК по NYHA.

Ведущими в клинической картине являются жалобы на перебои в работе сердца и синкопальные состояния. По данным ЭКГ верифицирован синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром): укорочение PQ (0,9 мсек), дельта волна, уширение комплекса QRS (160 мсек). По результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ) также выявлены признаки WPW-синдрома. Кроме того, зарегистрированы неустойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений 112-154 в мин.

Из внесердечных проявлений обращает внимание:

- наличие у пациента с детства мышечной слабости. Рабочими диагнозами, согласно выписным справкам, были: миопатия Бетлема, “вторичные” митохондриальные нарушения, нейромышечные заболевания. Было выполнено электронейромиографическое исследование, по данным которого определялись умеренные миогенные нарушения;
- когнитивные нарушения (обучение в коррекционной школе);
- по результатам лабораторных исследований установлен цитолитический синдром: высокий уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза – 221 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 424 Ед/л), повы-

шение креатинфосфокиназы до 1570 Ед/л (при норме 24-195 Ед/л). Пациент консультирован гепатологом, высказывалось предположение о наличии хронического гепатита неустановленной этиологии.

Проведение секвенирования нового поколения позволило выявить генетический вариант V310I в гене LAMP2 (lysosome-associated membrane protein 2 — гликопротеин лизосомальной мембраны), характерный для болезни Данона.

В соответствии с классификацией MOGE(S) у пациента имеет место:  $M_{H+R(\downarrow ECG \text{ voltages})} O_{H+M+MR} G_{XL} E_{LAMP2(V310I)} S_{C-II}$ , где  $M_{H+R(\downarrow ECG \text{ voltages})}$  — гипертрофический + рестриктивный фенотип, WPW — синдром;  $O_{H+M+MR}$  — сердце + мышечная система + умственная отсталость;  $G_{XL}$  — семейный вариант, связанный с X-хромосомой;  $E_{LAMP2(V310I)}$  — LAMP2(V310I) (гликопротеин лизосомальной мембраны);  $S_{C-II}$  — стадия сердечной недостаточности C (по ACC/АНА), II ФК (по NYHA).

### Клинический случай № 2

Пациентка 47 лет была госпитализирована на отделение кардиологии в связи с явлениями быстро прогрессирующей бивентрикулярной ХСН. По данным эхокардиографического исследования установлен смешанный фенотип — гипертрофический + рестриктивный: легкая дилатация предсердий (ЛП 36 мм, индекс объема ЛП 35 мл/м<sup>2</sup>, правое предсердие (ПП) 41/51 мм), гипертрофия миокарда ПЖ (передняя стенка 6 мм), миокард ЛЖ неоднородной структуры, с яркими гиперэхогенными включениями, стенки ЛЖ значительно симметрично утолщены (МЖП 17 мм, ЗС ЛЖ 16 мм). ИММЛЖ повышен 120 г/м<sup>2</sup>. Концентрическая ГЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ=46%) за счет диффузной гипокинезии. Монофазный трансмитральный ток. Сократительная способность миокарда ПЖ снижена (TAPSE =15 мм, S' =9-10 см/сек). Гидроперикард (расхождение листков перикарда за задней стенкой ЛЖ — до 9 мм, за ПП — до 6 мм, за боковой стенкой ПЖ — до 4 мм). Обращает внимание низкоамплитудный характер электрокардиограммы (ЭКГ), отсутствует прирост зубца R с V 1 по V5. У пациентки заподозрены системные формы амилоидоза. Уровень каппа- и лямбда- легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений. При проведении биопсии подкожно-жировой клетчатки амилоидные массы не выявлены. Данных за вовлечение в патологический процесс других органов и систем также не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии сердца складывалось впечатление о наличии инфильтративного заболевания миокарда. Было решено провести эндомиокардиальную биопсию, позволившую подтвердить наличие у пациентки AL-амилоидоза: атрофия мышечных волокон, мелкие глыбки белка вокруг сосудов и мышечных волокон. При окраске конго

красным установлено перимускулярное и периваскулярное отложение амилоида, который присутствует и в сосудистой стенке. При выполнении поляризационной микроскопии выявлено яблочно-зеленое свечение мелких амилоидных депозитов. По данным иммуногистохимического исследования верифицированы легкие цепи иммуноглобулина, каппа-вариант. При проведении генетического анализа мутации в гене транстиретина не установлены.

Формулировка диагноза по классификации MOGE(S):  $M_{H+R(\downarrow ECG \text{ voltages})} O_{H} G_{N} E_{A-L} S_{C-IV}$ , где  $M_{H+R(\downarrow ECG \text{ voltages})}$  — гипертрофический + рестриктивный фенотип, сниженный вольтаж ЭКГ;  $O_{H}$  — сердце;  $G_{N}$  — отсутствие семейного анамнеза;  $E_{A-L}$  — AL-амилоидоз;  $S_{C-IV}$  — стадия сердечной недостаточности C, IV ФК.

### Клинический случай № 3

Ведущими жалобами у пациентки 50 лет, госпитализированной в отделение реанимации, являлись: развитие повторных пресинкопальных состояний на фоне приступов учащенного сердцебиения, одышка при умеренной физической нагрузке.

При проведении эхокардиографического исследования установлен гипертрофический фенотип, соответствующий критериям ГКМП: МЖП 17 мм (неоднородной структуры с мелкими гиперэхогенными включениями), ЗС ЛЖ 10 мм, ИММ ЛЖ 118 г/м<sup>2</sup>, ЛП 29 мм, индекс объема ЛП 24 мл/м<sup>2</sup>, КДР ЛЖ 39 мм, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) 59 мл. У пациентки имела место ХСН с сохраненной ФВ (ФВ ЛЖ по Simpson — 56%). По результатам СМЭКГ были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма высоких градаций.

На стационарном этапе повторно развивается гемодинамически значимый пароксизм устойчивой монормфной желудочковой тахикардии с частотой сокращения желудочков 200 в мин. Была выполнена попытка восстановления синусового ритма введением 150 мг кордарона — без эффекта. Синусовый ритм был восстановлен путем проведения экстренной электрической кардиоверсии. Пациентке была выполнена радиочастотная абляция очага желудочковой тахикардии.

При эхокардиографическом исследовании через 10 дней от момента госпитализации зафиксирована гипокинезия МЖП, глобальная систолическая функция ЛЖ на нижней границе нормы, выпота в полости перикарда нет.

Спустя 13 дней от момента поступления в стационар обнаружено развитие гипо-акинезии МЖП, расхождение листков перикарда вдоль ПП 6-7 мм, вдоль ПЖ, задней и боковой стенки ЛЖ 4-6 мм, отмечается снижение сократительной способности ЛЖ (ФВ ЛЖ — 38%). При оценке клинической картины обращает внимание нарастание проявлений ХСН, по данным рентгенограммы органов грудной клетки выяв-

лено усиление легочного рисунка в нижних отделах легких, небольшое количество жидкости в синусах.

На 14 день при проведении полного протокола эхокардиографического исследования отмечается истончение стенок ЛЖ: МЖП — 7 мм, ЗС ЛЖ — 9 мм, увеличение размера ЛП до 34 мм и КДР ЛЖ до 50 мм, снижение ФВ ЛЖ до 23%. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена за счет акинезии перегородки, передней стенки, гипокинезии остальных отделов. Расхождение листков перикарда 4–6 мм. Клинические проявления ХСН нарастают до IV ФК по NYHA. На рентгенограмме органов грудной клетки сохраняется усиление сосудистого рисунка, жидкость в умеренном количестве в плевральных полостях.

Уровень тропонина на момент госпитализации составил менее 0,0001 нг/мл, без нарастания в динамике за весь период стационарного лечения.

Учитывая острое начало заболевания с появления желудочковых нарушений ритма высоких градаций, наличие прогрессирующей сердечной недостаточности, быструю динамику ремоделирования сердца, диагностический поиск был направлен на верификацию миокардита или фенокопий ГКМП.

При выполнении магнитно-резонансной томографии сердца выявлены изменения, характерные для острого течения воспалительного процесса в миокарде.

С целью проведения дифференциального диагноза была выполнена эндомикардиальная биопсия, по результатам которой обнаружен активный неказеозный гранулематозный миокардит. Пациентке установлен диагноз изолированного саркоидоза сердца.

Согласно классификации MOGE(S) у пациентки первоначально имел место гипертрофический фенотип:  $M_H O_H G_N E_{M-sarcoidosis} S_{C-II}$  с трансформацией в другой морфо-функциональный фенотип:  $M_{NS} O_H G_N E_{M-sarcoidosis} S_{C-IV}$ , где  $M_{NS}$  — неспецифический фенотип;  $O_H$  — сердце;  $G_N$  — отсутствие семейного анамнеза;  $E_{M-sarcoidosis}$  — миокардит (саркоидоз);  $S_{C-IV}$  — стадия сердечной недостаточности C, IV ФК.

Пациентке начата терапия глюкокортикостероидами, на фоне которой наблюдалась положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения количества и тяжести желудочковых нарушений ритма сердца, компенсации ХСН на уровне III ФК и увеличения ФВ ЛЖ.

### Обсуждение

В практической кардиологии в настоящее время широко применяется подход, заключающийся в отношении каждого случая ГКМП к одному из двух вариантов: идиопатической ГКМП или фенокопиям ГКМП, предложенный в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]. Однако некоторые заболевания, в частности, саркоидоз сердца и ряд эндокринологических патологий, сопровождающих-

ся развитием гипертрофического фенотипа, не могут быть классифицированы в соответствии с данным документом. В этих случаях удобным инструментом является система MOGE(S), предложенная в 2013г Всемирной федерацией сердца [3], и объединяющая принципы, лежащие в основе классификаций Американской ассоциации сердца от 2006г (генотипический) и Европейского общества кардиологов от 2008г (фенотипический).

Представленные в данной статье клинические примеры демонстрируют особенности клинического течения, алгоритмы диагностики наиболее распространенных фенокопий ГКМП, а также удобство применения формулы MOGE(S) при ведении пациентов с различными кардиомиопатиями.

Приведенный клинический пример № 1 представляет одну из редких фенокопий ГКМП — болезнь Данона, характеризующуюся формированием ГЛЖ, развитием периферической миопатии, цитолитического синдрома и когнитивных нарушений [5].

Хорошо известно, что проявления ХСН и нарушения ритма сердца могут являться первыми клиническими симптомами целого ряда нейромышечных заболеваний [6], исключение которых также проведено у наблюдаемого нами пациента.

Развитие клиники ХСН и нарушений ритма сердца (пароксизмы фибрилляции предсердий), регистрация WPW-синдрома, выявление ГКМП фенотипа по данным эхокардиографического исследования в сочетании с типичными внесердечными проявлениями позволили заподозрить болезни накопления гликогена. Проведение секвенирования нового поколения с включением в панель исследования генов *LAMP2* и *PRKAG2* (гамма-2 субъединица аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы) подтвердило наличие соответствующего генетического варианта в гене *LAMP2* — V310I (rs104894858), имеющего патогенное значение согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики от 2015г [7].

У пациентки № 2 особенности клинической картины заболевания в виде быстро прогрессирующей бивентрикулярной ХСН, нарастание толщины миокарда с формированием сочетанного морфо-функционального фенотипа (гипертрофический+рестриктивный) по данным эхокардиографического исследования, и в то же время низковольтажный характер ЭКГ, то есть аномальное соотношение масса/вольтаж, позволили предположить наличие амилоидоза сердца [8–12]. Проведение современных дополнительных методов обследования (магнитно-резонансная томография сердца, эндомикардиальная биопсия, генетический анализ) привели к постановке диагноза AL-амилоидоза.

Особенностью описанного клинического наблюдения является изолированное поражение сердца при AL-амилоидозе, что представляет наибольшие сложности при проведении дифференциального диагноза

при фенокопиях ГКМП. Кроме того, дополнительную сложность в установлении диагноза вносило то, что уровень свободных лямбда- и каппа — легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови оставался в пределах нормальных значений.

Клиническое наблюдение № 3 демонстрирует прогрессию ХСН, развитие опасных для жизни желудочковых нарушений сердечного ритма на фоне относительно быстрого ремоделирования сердца в виде истончения стенок ЛЖ, увеличения предсердий и КДР ЛЖ, снижения ФВ ЛЖ. Проведение магнитно-резонансной томографии сердца позволило предположить наличие у пациентки миокардита. Для окончательной верификации диагноза изолированного саркоидоза сердца потребовалось проведение инвазивного диагностического метода — эндомикардиальной биопсии.

Изолированное поражение сердца при саркоидозе представляет собой сложный диагноз, встречаемость которого в соответствии с литературными данными варьируется в широких пределах — от 27% до 54% [13]. В верификации изолированного саркоидоза сердца применяются современные неинвазивные (магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография сердца) и инвазивные (эндомикардиальная биопсия) методы диагностики [13–15].

Следует отметить, что гипертрофический фенотип при саркоидозе сердца не может быть отнесен к фенокопиям ГКМП в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]. Применение классификации MOGE(S) позволяет решить эту задачу и наглядно

представить имеющийся у пациентки морфо-функциональный фенотип и отразить его динамику [3].

Таким образом, для проведения дифференциального диагноза фенокопий ГКМП с идиопатической ГКМП необходим комплексный подход к каждому случаю, включающий оценку клинической картины, в том числе уточнение анамнеза заболевания и типа наследования, объективное обследование, лабораторный (определение активности фермента альфа-галактозидазы А, маркеров цитолитического синдрома) и генетический анализ, выполнение ЭКГ и современных неинвазивных (эхокардиография, магнитно-резонансная томография, скintiграфия и позитронно-эмиссионная томография сердца) и инвазивных (эндомикардиальная биопсия) методов диагностики.

### Заключение

Во всех возрастных группах преобладает идиопатическая ГКМП. Обнаружена высокая частота изолированного поражения сердца амилоидозом в молодом возрасте. Этиологическая структура фенокопий ГКМП в пожилом возрасте представлена преимущественно АТТР(mt)- и АТТР(wt)-амилоидозом. Представленные клинические случаи демонстрируют сложности проведения дифференциального диагноза при фенокопиях ГКМП, особенно, при изолированном поражении сердца или стертых внесердечных проявлениях.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Linhart A, Cecchi F. Common presentation of rare diseases: Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Int J Cardiol*. 2018;15(257):344-50. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.006.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- Shlyakhto EV, Polyakova AA, Semernin EN, et al. Acromegalic cardiomyopathy with dynamic obstruction of the left ventricle outflow tract. *Russ J Cardiol*. 2018;2(154):115-20. (In Russ.) Шляхто Е. В., Полякова А. А., Семернин Е. Н., и др. Акромегалическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2018;2(154):115-20. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-115-120.
- Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *Jama*. 2009;301(12):1253-9. doi:10.1001/jama.2009.371.
- Kostareva AA, Pervunina TM, Moiseeva OM, et al. Genetic variants of cardiomyopathies with the neuromuscular phenotype. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;4(97):278-86. (In Russ.) Костарева А. А., Первунина Т. М., Моисеева О. М., и др. Генетические варианты кардиомиопатий с нейромускулярным фенотипом. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016; 4(97):278-86. doi:10.18087/rhfi.2016.4.2241.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med*. 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Roslan A, Kamsani SH, Nay TW, et al. Echocardiographic and electrocardiographic presentations of patients with endomyocardial biopsy-proven cardiac amyloidosis. *Med J Malaysia*. 2018;73(6):388-92.
- Semernin EN, Polyakova AA, Krutikov AA, et al. Systemic forms of amyloidosis in a cohort of patients with refractory chronic heart failure in St. Petersburg. In: *Rare orphan diseases and congenital malformations. Modern possibilities of diagnosis, prevention, treatment and rehabilitation*. St. Petersburg: Feniks. 2014:204-18. (In Russ.) Семернин Е. Н., Полякова А. А., Крутиков А. Н., и др. Системные формы амилоидоза в когорте пациентов с рефрактерной хронической сердечной недостаточностью в Санкт-Петербурге. В кн: *Редкие орфанные заболевания и врожденные пороки развития. Современные возможности диагностики, профилактики, лечения и реабилитации*. СПб.: Феникс, 2014:204-18. ISBN 978-5-00012-013-2.
- Gudkova AY, Amelin AV, Krutikov AN, et al. Val30Met-transchryrethin amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy (review of literature and clinical observation). *Consilium Medicum*. 2017;19(12):109-16. (In Russ.) Гудкова А. Я., Амелин А. В., Крутиков А. Н., и др. Val30Met-транстриретиновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор сведений литературы и клиническое наблюдение). *Consilium Medicum*. 2017;19(12):109-16. doi:10.26442/2075-1753\_19.12.109-116
- Solovyov KV, Grudinina NA, Morozova IV, et al. Transthyretin gene V30M, H90N, and (del9) mutations in cardiomyopathy patients from St. Petersburg. *Russian Journal of Genetics*. 2011;47(4):543-9. (In Russ.) Соловьёв К. В., Грудина Н. А., Семернин Е. Н., и др. Мутации V30M, H90N и del9 в гене транстриретина у больных кардиомиопатиями в Санкт-Петербурге. *Генетика*. 2011;47(4):543-9. doi:10.1134/s1022795411020165.
- Gudkova AY, Polyakova AA, Amelin AV, et al. Non-Val30Met-transthyretin amyloid cardiomyopathy. Literature review and clinical case. *Russ J Cardiol*. 2018;23(2):121-8. (In Russ.) Гудкова А. Я., Полякова А. А., Амелин А. В., и др. Не Val30Met-транстриретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(2):121-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-121-128.
- Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: a focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(4):1136-46. doi:10.1007/s12350-016-0658-1.
- Tezuka D, Terashima M, Kato Y, et al. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and 18f-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography. *J Card Fail*. 2015;21:313-22. doi:10.1016/j.cardfail.2014.12.004.
- Sperry BW, Oldan J, Hachamovitch R, et al. Insights into biopsy-proven cardiac sarcoidosis in patients with heart failure. *J Heart Lung Transpl*. 2016;35:392-3. doi:10.1016/j.healun.2015.12.005.