

## БОЛЕЗНЬ ДАНОНА: РЕДКО ВЫЯВЛЯЕМОЕ СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С *LAMP2*-КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Вайханская Т.Г.<sup>1</sup>, Сивицкая Л.Н.<sup>2</sup>, Даниленко Н.Г.<sup>2</sup>, Сидоренко И.В.<sup>1</sup>, Давыденко О.Г.<sup>2</sup>

Болезнь Данона (БД) является редкой и сложной для диагностики патологией с мультисистемными клиническими проявлениями, что требует комплексного взаимодействия врачей нескольких специальностей, в т.ч. кардиологов, генетиков, неврологов, офтальмологов и реабилитологов. Заболевание характеризуется классической триадой признаков: фенотипом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), скелетной миопатией и снижением интеллекта различной степени выраженности.

Распространенность БД до настоящего времени точно не установлена. Это связано с тем, что причина гипертрофии миокарда вследствие лизосомального накопления гликогена в кардиомиоцитах часто остается нераспознанной. БД является фенотипом ГКМП, но отличается злокачественным течением и неблагоприятным прогнозом. Быстрое прогрессирование болезни (с развитием тяжелой сердечной недостаточности) наблюдается даже при умеренной степени гипертрофии миокарда, что требует более частого динамического наблюдения и своевременного рассмотрения вопроса о целесообразности трансплантации сердца. Обнаружение у пациентов с БД признаков фиброза миокарда является прогностически неблагоприятным фактором высокого риска аритмогенеза и внезапной сердечной смерти. Таких пациентов необходимо рассматривать в качестве потенциальных кандидатов для имплантации кардиовертер-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС.

В статье представлен клинический случай поздней диагностики БД, обусловленной мутацией в гене, кодирующем лизосом-ассоциированный мембранный белок 2 (*LAMP2*), детально изложены клинические признаки и методы дифференциальной диагностики заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Данона, *LAMP2*, гипертрофическая кардиомиопатия.

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск; <sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т.Г. — к.м.н., в.н.с., лаборатория информационных технологий, Сивицкая Л.Н. — к.б.н., с.н.с., лаборатория нехромосомной наследственности, Даниленко Н.Г. — к.б.н., в.н.с., лаборатория нехромосомной наследственности, Сидоренко И.В. — врач-кардиолог, Давыденко О.Г. — д.м.н., чл.-кор. НАНБ, главный ведущий сотрудник, зав. лабораторией нехромосомной наследственности.

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

БД — болезнь Данона, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ТП — трепетание предсердий.

Рукопись получена 12.02.2017

Рецензия получена 03.03.2017

Принята к публикации 07.04.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 93–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-93-99>

## DANON DISEASE: A RARE SYSTEMIC DISORDER WITH THE *LAMP2*-CARDIOMYOPATHY

Vaykhanskaya T. G.<sup>1</sup>, Sivitskaya L. N.<sup>2</sup>, Danilenko N. G.<sup>2</sup>, Sidorenko I. V.<sup>1</sup>, Davydenko O. G.<sup>2</sup>

Danon disease (DD) is a rare and complex pathology, difficult for diagnostics, with multisystemic presentation, which demands for multidisciplinary clinical approach, incl. cardiologists, genetics, neurologists, ophthalmologists and rehabilitologists. The disorder is characterized by a classical triad of signs: phenotype of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), skeletal myopathy and intellect deficit of various grade.

The prevalence of DD until recently is not known precisely. It is due to unrecognized origin of myocardial hypertrophy caused by lysosomal glycogen retention in cardiomyocytes. DD is a phenocopy of HCM, but differs by a malignant course and adverse outcome. Rapid progression of the disease (with the development of heart failure) is known even in moderate myocardial hypertrophy, that requires frequent dynamic follow-up and on-time evaluation of heart transplantation. Is myocardial fibrosis is found in DD, it is prognostically adverse factor for arrhythmia risk and

sudden cardiac death. Such patients should be regarded as potential candidates for cardioverter-defibrillator implantation for primary SCD prevention.

The article presents with clinical case of delayed diagnostics of DD related to mutation in the gene for lysosome-associated membrane protein 2 (*LAMP2*), in details clinical signs are provided, as differential diagnostics methods.

**Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 93–99**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-93-99>

**Key words:** Danon disease, *LAMP2*, hypertrophic cardiomyopathy.

<sup>1</sup>Republic Scientific-Practitioner Center “Cardiology”, Minsk; <sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology of NAS Belorussia, Minsk, Belorussia.

Болезнь Данона (БД) является X-сцепленным доминантным заболеванием с мультисистемными клиническими проявлениями. Заболевание характеризуется классической триадой признаков: фенотипом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), скелетной миопатией и снижением интеллекта различной степени выраженности.

Впервые Морис Данон в 1981г при гистологическом исследовании мышечной ткани двоих мальчи-

ков, страдающих кардиомиопатией, скелетной миопатией и когнитивной дисфункцией, выявил накопления гликогена, подобные тем, которые наблюдаются при болезни Помпе. При ультраструктурном исследовании биоптатов ученый выявил обилие гликогеновых частиц, находящихся по большей части внутри лизосомальных мешочков, а в некотором количестве — отдельно или вместе с дебрисом (отходами) клетки [1]. В связи с этим, первоначально

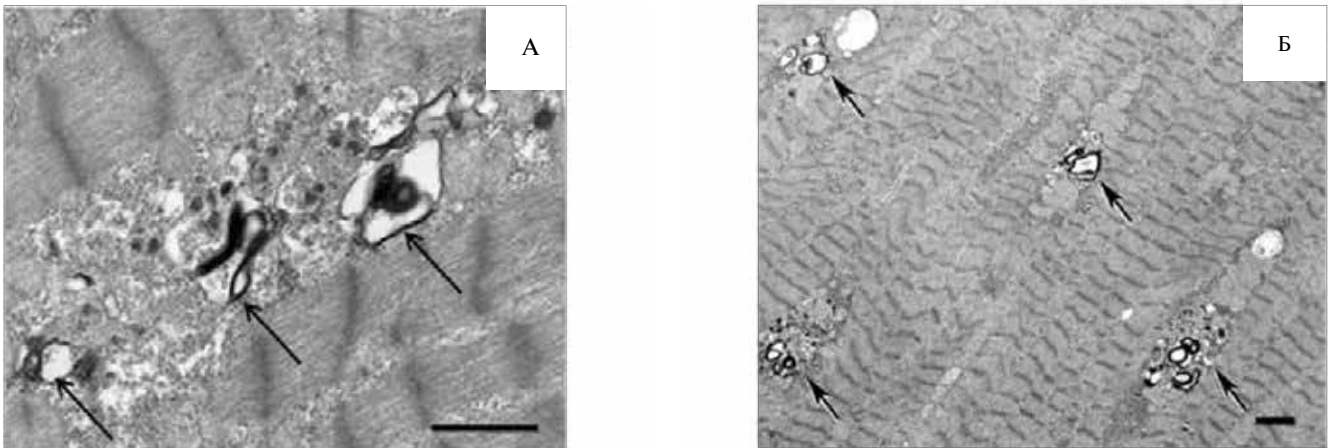


Рис. 1 (А, Б). Электронная микроскопия биоптатов скелетных мышц (А) и миокарда (Б).

Примечание: стрелками указаны цитоплазматические вакуоли, содержащие аутофагической материал и гликоген (масштаб фрагмента линейки 1 мкм). Перепечатано с разрешения издателя (M. R. Taylor et al. Copyright © 2007).

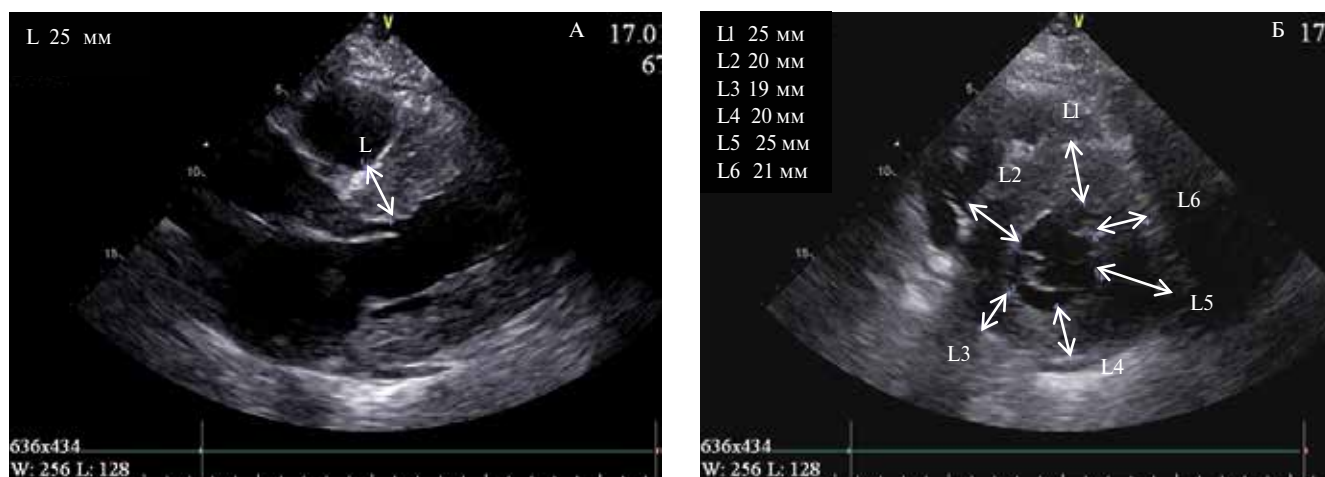
заболевание было классифицировано как болезнь лизосомального накопления гликогена типа IIb. Однако, позже генетические, гистологические и ультраструктурные исследования показали, что при такой патологии нарушается процесс аутофагии. Это сложный механизм “разборки”, утилизации и повторного использования “отработанных” компонентов клетки. В 2000г Nishino I, et al. идентифицировали дефекты в гене, кодирующем лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2 (*LAMP2*), — важный компонент мембраны лизосом [2]. Мутации этого гена приводят к снижению экспрессии или полному отсутствию белка *LAMP2*. По причинам еще до конца не изученным дефицит протеина *LAMP2* нарушает цитоплазматический обмен и приводит к накоплению аутофагического материала и гликогена в клетках сердечной и скелетных мышц. И как следствие, в миоцитах скелетной и сердечной мускулатуры накапливаются вакуоли, в которых содержится большое количество гликогена (рис. 1) [3]. В свою очередь, это приводит к увеличению размеров клеток и их гибели, гипертрофическим и фиброзным изменениям в миокарде (с нарушениями ритма и проводимости сердца) и в скелетных мышцах (с формированием миопатического синдрома). Встречаются и другие клинические признаки, менее распространенные, включающие офтальмопатию (ретинопатию), патологию печени и легких [4-7].

Так как БД наследуется по X-сцепленному доминантному типу, клиническая картина этой патологии имеет значительные гендерные различия. Более тяжелое течение и ранняя манифестация болезни наблюдается чаще у мужчин, которые являются *LAMP2* гемизиготными (в  $13,3 \pm 8,0$  года для мужчин и в  $28,9 \pm 14,2$  лет для женщин;  $p=0,0008$ ) [8]. А у женщин БД вследствие гетерозиготности характеризуется более мягкой клинической симптоматикой

и поздней пенетрантностью. Скелетная миопатия и умственная отсталость встречаются также гораздо реже у женщин, чем у мужчин.

В базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD, [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org)) в гене *LAMP2* зарегистрирована 81 мутация, ассоциированная с БД. Более четверти из них представлены миссенс-заменами, большинство из которых (около 85%) приводят к образованию преждевременного стоп-кодона. Еще четверть мутаций затрагивает сайты сплайсинга *LAMP2* гена. И треть мутаций приходится на малые инсерции/делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания белка и образованию преждевременного кодона. Описаны также крупные делеции и дупликации в этом гене. Таким образом, подавляющее большинство изменений в *LAMP2*, приводящих к развитию БД, связано с синтезом укороченного, или делетированного, протеина [8].

Распространенность БД до настоящего времени точно не установлена. Это связано с тем, что причина гипертрофии миокарда из-за отложений гликогена в кардиомиоцитах (вследствие мутации в гене *LAMP2*) часто остается нераспознанной. По литературным источникам, верифицируется БД чаще в странах с большей доступностью генетического скрининга с включением гена *LAMP2* в кардиопанели (США, Австралия, Израиль, Финляндия, Швеция, Франция, Италия, Великобритания, Греция и Китай). Так, в одном из исследований БД была выявлена Charron P, et al. в двух случаях из 50 (4%) фенотипов ГКМП, обнаруженных у детей [9]. В другом, Arad M, et al. верифицировали БД у четырех из 24 (17%) пациентов с гипертрофическим фенотипом и синдромом предвозбуждения миокарда желудочков (феномен WPW по данным ЭКГ) [10]. А в мужской подгруппе из девяти пациентов, имеющих ГКМП и “вакуолярную” миопатию, подтвержденную результатами



**Рис. 2 (А, Б).** Трансторакальная эхокардиография: **А** — вид из парастерального доступа по длинной оси, демонстрирующий умеренную гипертрофию ЛЖ (стрелкой отмечена толщина МЖП), повышенную эхогенность миокарда и дилатацию левого предсердия; **Б** — вид из парастерального доступа по короткой оси с признаками гипертрофии ЛЖ (стрелками отмечена толщина стенок ЛЖ).

микроскопии мышечных биоптатов, БД была верифицирована у 3 (33%) пациентов [11].

По разным литературным данным, изменения в *LAMP2* гене встречаются у 1-5% больных с ГКМП [7, 8, 12]. А так как частота этой некоронарогенной патологии составляет 2 случая на 1000 молодого взрослого населения, можно предположить минимальную распространенность БД в европейской популяции — от 2 до 6 случаев на 100 тыс. населения.

#### Клинический случай из практики

Пациент N. — мужчина 30 лет, кровных родственников не имеет, своей родословной не знает. После смерти родителей (причина ранней смерти неизвестна) в детском возрасте оказался на государственном попечении. С 12-14 лет ситуационно отмечал приступы мышечной слабости и сердцебиения при волнении, отставал от своих сверстников в обучении. При обследовании была диагностирована аксональная нейропатия Шарко-Мари-Тута и дисплазия соединительной ткани сердца. В возрасте 30 лет появились приступы учащенного сердцебиения, одышка и рецидивирующие предобморочные состояния.

Объективно при осмотре: ЧДД 18 в 1 мин, PS 54 уд./мин, ЧСС 60 уд./мин, АД 115/60 мм рт.ст.; аускультативно — тоны сердца аритмичные, дующий систолический шум над мечевидным отростком, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких; печень +3 см от края реберной дуги; периферических отеков нет.

Мышечно-неврологический статус: астеничная конституция, снижение массы тела (ИМТ 17), гипотрофия мышц плечевого пояса, поясничный гиперлордоз, “крыловидные лопатки”, гипотрофия икроножных мышц. Мышечная сила верхних и нижних конечностей умеренно снижена, изменение походки по типу “перонеальной”. Пациент отмечал чувство слабости в мышцах ног, шеи и плеч с пубертатного

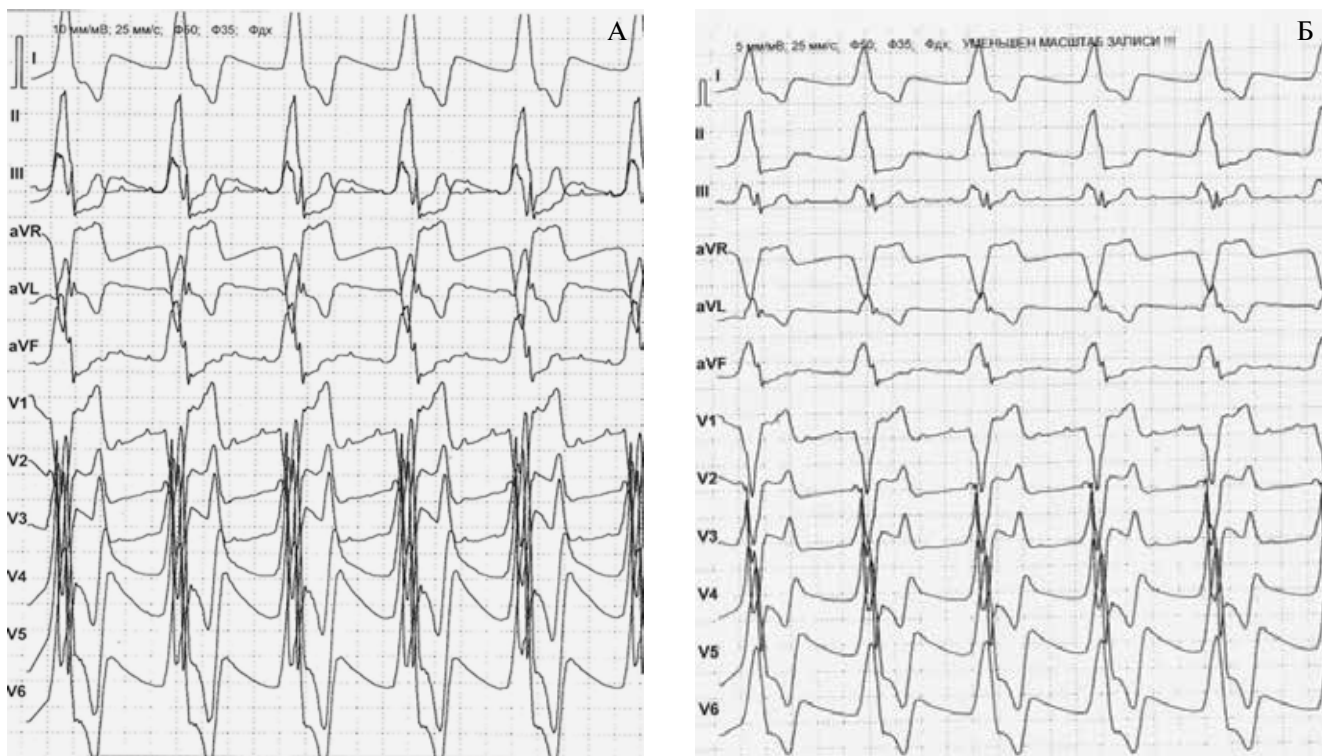
возраста. Несмотря на прогрессирующий характер миопатии, мышечная слабость не была изнурительной, и молодой мужчина сохранял способность к нормальной двигательной активности и умеренной физической работе на приусадебном участке.

Умеренные когнитивные нарушения были выявлены при нейропсихологическом исследовании: когнитивный тест MMSE (Mini Mental State Examination) составил 17 баллов (11-19 деменция умеренной степени; 20-23 — легкая деменция). У пациента N. отмечались затруднения в математическом подсчете, снижение зрительной и слухоречевой памяти, обнаружены некоторые элементы пространственной агнозии и умеренные расстройства конструктивного праксиса.

Признаки кардиомегалии с венозным застоем в малом круге кровообращения выявлены по данным рентгенографии органов грудной клетки.

При трансторакальном эхокардиографическом обследовании обнаружены признаки бивентрикулярной гипертрофии, дилатации обоих предсердий и левого желудочка (ЛЖ) с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (рис. 2А). Отмечалась повышенная эхогенность всех отделов миокарда, увеличение массы (789 г) и индекса массы миокарда ( $492 \text{ г/м}^2$ ). Наблюдалась умеренная симметричная гипертрофия ЛЖ с толщиной задней стенки до 20 мм, межжелудочковой перегородки — 25 мм, и гипертрофией папиллярных мышц без обструкции выходного тракта ЛЖ (LVOT 2 мм рт.ст.) и без SAM (передне-систолическое движение створки митрального клапана) феномена (рис. 2Б). Выявлено расширение полости ЛЖ: по методу Симпсона конечно-диастолический диаметр составил 67 мм, конечно-диастолический объем (КДО) — 285 мл, конечно-систолический объем (КСО) — 178 мл. Систолическая функция была





**Рис. 3 (А, Б).** Электрокардиограмма пациента: **А** — трепетание предсердий, расширение комплекса QRS до 250 мс (ПБЛНПГ), экстремально высокий вольтаж QRS комплексов: амплитуда зубца R в отведении  $V_5$  — 35 мм, амплитуда негативного Т зубца — 35 мм в отведении  $V_6$ , амплитуда QRST комплекса — 62 мм в отведении  $V_6$  (калибровочная шкала 10 мм/мВ; 25 мм/с); **Б** — ЭКГ пациента в уменьшенном масштабе (5 мм/мВ; 25 мм/с).

значительно снижена вследствие акинеза нижнего, верхушечного сегментов ЛЖ и гипокинеза остальных сегментов ЛЖ. Величина фракции выброса ЛЖ составила 38%, значительно была нарушена сократительная функция ЛЖ с изменением глобальной продольной деформации (GLS ср.) до -5,1%. Отмечалось гипертрабекулярное строение верхушки ЛЖ и диссинхрония миокарда. Выявлены атриовентрикулярная, внутри- и межжелудочковая диссинхрония (соотношение длительности сердечного цикла — интервала R-R — и времени диастолического наполнения ЛЖ составило 30%, пресистолическая задержка на Аок — 156 мс, септально-латеральная задержка — 115 мс, максимальная задержка для 12 сегментов — 142 мс, индекс диссинхронии — 82 мс). Выявлена также гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ): толщина миокарда свободной стенки ПЖ составила 9 мм, верхушки ПЖ — 10 мм. Внутрижелудочковый градиент на уровне верхушечных сегментов в покое составил 8 мм рт.ст. Размеры и глобальная систолическая функция ПЖ были в пределах возрастной нормы (КДО ПЖ 76 мл, КСО ПЖ 25 мл, ФВ ПЖ 47%), а продольная сократительная функция ПЖ была снижена (TAPSE 13).

В результате ЭКГ исследования у пациента выявлен очень высокий вольтаж расширенных комплексов QRS, полная блокада левой ножки пучка Гиса

(ПБЛНПГ) с длительностью QRS до 250 мс, брадисистолическая форма истмус-зависимого трепетания предсердий (ТП) с ЧСС 55-67 в 1 мин (рис. 3А, 3Б). При суточном мониторингировании ЭКГ выявлены: брадисистолическая форма ТП, средняя ЧСС 49 уд./мин; минимальная ЧСС 25 уд./мин, максимальная ЧСС 89 уд./мин, ПБЛНПГ, переходящий синдром Фредерика (ТП с дистальной АВ-блокадой 3 степени с ЧСС 25-27 уд./мин), эпизоды асистолии от 3 до 5 сек, одиночная и парная полиморфная желудочковая экстрасистолия (208 ЖЭС/сут., 9 куплетов), пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии от 4 до 7 комплексов с ЧСС 125-146 уд. в мин.

У пациента были обнаружены значительные изменения лабораторных показателей биохимического анализа крови: повышение уровня лактатдегидрогеназы (1543 Е/л, норма до 220 Е/л); повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (1553 U/L, референтный диапазон 0-146 U/L); повышение уровня трансаминаз (АСТ 359 Е/л; АЛТ 294 Е/л) и мозгового натрийуретического пептида (1795 пг/ммоль, норма 0-35 пг/ммоль).

МРТ исследование сердца не проводилось из-за наличия клаустрофобии. На фоне медикаментозной терапии сердечной недостаточности пациенту имплантировали ресинхронизирующее устройство (СРТ-Д) с функцией кардиовертер-дефибриллятора (КВД).

С учетом типичной триады признаков БД в виде кардиомиопатии гипертрофического фенотипа, скелетной миопатии (периферические мышечные нарушения) и отставания в умственном развитии, была заподозрена метаболическая причина гипертрофии миокарда, ранее клинически не распознанная, и проведен забор образцов биологического материала (буккальные клетки) для генетического исследования.

У пациента было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала и разрешение на анонимную публикацию результатов. Биологическим материалом послужили буккальные эпителиоциты ротовой полости.

Геномная ДНК была использована для target next-generation sequencing (tNGS) на приборе MiSeqSystem (Illumina Inc., San Diego, USA). Секвенирование было выполнено с помощью коммерческой панели TruSight Cardiomyopathy Sequencing panel (Illumina Inc., San Diego, USA), охватывающей 46 генов-кандидатов, детерминирующих развитие кардиомиопатии. Метод прямого секвенирования по Сэнгеру был использован для проверки вариантов, идентифицированных при tNGS и отвечающих требованиям патогенных мутаций.

С целью обнаружения сплайсинг-мутаций, был проведен подробный анализ синонимичных вариантов в экзонах, малых инсерций/делеций и точковых замен в интронах. Это позволило идентифицировать делецию четырех нуклеотидов в интроне 6 гена *LAMP2* — с.864+3\_864+6delGAGT (rs397516751, NM\_002294.2). На рисунке 4 представлены результаты секвенирования 6 экзона, мутация была верифицирована методом прямого секвенирования по Сэнгеру. По данным базы ClinVar, этот вариант является патогенным и ассоциирован с развитием БД.

Идентифицированная делеция расположена в районе стыка экзона 6 и интрона 6, где локализуется естественный донорный сайт сплайсинга. Такая делеция с большой вероятностью приводит к ликвидации донорного мотива. Чтобы понять, каким образом это отразится на сплайсинге пре-мРНК, и какой именно будет синтезирован белок, необходимо проводить исследования РНК, выделенной из пораженной ткани.

Предиктивный анализ этой мутации проведен в специализированных сервисах (Splice Site Prediction by Neural Network, Splice Port, Human Splice Finder, Net Gene2, Max Ent Scan), которые позволяют прогнозировать вероятность изменения сайтов сплайсинга и процессинга пре-мРНК. Все использованные предикторы идентифицировали ликвидацию естественного донорного сайта сплайсинга вследствие патогенной делеции четырёх нуклеотидов — с.864+3\_864+6delGAGT.

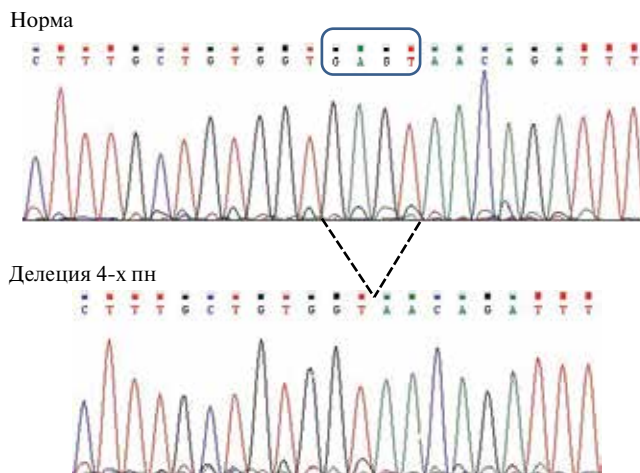


Рис. 4. Делеция с.864+3\_864+6delGAGT в гене *LAMP2*. Мутация идентифицирована методом прямого секвенирования.

Таким образом, БД у пациента N. верифицирована генетически, и заключительный диагноз в виде буквенного международного (MOGES) индивидуального кода заболевания представляется следующим образом:

$M_{\text{Danon:H+D [CHB+AF+nsVT]}}$   
 $O_{\text{H+M+N [\uparrow sCK, \uparrow ALT, \uparrow AST, \uparrow LDH]}}$   
 $G_{\text{XLD}}^E$  — G-XLD-*LAMP2* [с.864+3\_864+6delGAGT]  
 $S_{\text{C-III}}$

где клинический морфофункциональный фенотип (М) БД  $M_{\text{Danon:H+D [CHB+AF+nsVT]}}$  представляет фенотип ГМКП с дилатационным фенотипом (H+D); AF (atrial flutter) — ТП; CHB (complete heart block) — полная поперечная блокада сердца (AB-блокада полная); nsVT — неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии;  $O_{\text{H+M+N [\uparrow sCK, \uparrow ALT, \uparrow AST, \uparrow LDH]}}$  — поражение органов: сердца H (heart), скелетных мышц M (muscles), нервной системы N (nervous) с когнитивным дефицитом; повышение сыровоточных уровней ферментов КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ ( $\uparrow sCK, \uparrow ALT, \uparrow AST, \uparrow LDH$ );  $G_{\text{XLD}}$  — наследственность обусловлена X-сцепленным доминантным типом наследования;  $E_{\text{G-XLD-LAMP2 [с.864+3_864+6delGAGT]}}$  — этиология генетическая, выявлен генетический дефект с X-сцепленным доминантным типом наследования — мутация гена *LAMP2* в виде делеции в 6 экзоне (мутация с.864+3\_864+6delGAGT);  $S_{\text{C-III}}$  сердечная недостаточность соответствует H<sub>IIa</sub> (C) и ФК III по NYHA.

### Обсуждение

ГМКП является саркомерной патологией, фенотипически очень похожей на другие метаболические заболевания, возникающие в результате мутаций генов, кодирующих несаркомерные белки. Основным признаком, феномен гипертрофии, обусловлен накоплением и отложением аномальных продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоци-

Таблица 1

## Клинические критерии и методы верификации БД

Синдром	Диагностика	Клинико-инструментальные критерии
Фенотип ГКМП	Клинические проявления	Одышка, сердцебиение, синкопальные состояния. Прогрессирование симптомов ХСН.
	ЭхоКГ признаки	Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Редко асимметричная ГЛЖ с обструкцией выходного тракта и SAM-феноменом (передне-систолическое движение створки митрального клапана). В динамике часто развивается дилатация полости ЛЖ и выраженная систолическая дисфункция с низкой ФВЛЖ (20-35%). Отличительной особенностью является экстремально выраженная симметричная гипертрофия, при этом, толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм, нередко встречается гипертрофия ПЖ. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда.
	ЭКГ признаки ХМ ЭКГ	Синдром предвозбуждения желудочков (WPW-феномен или синдром), резко увеличенный вольтаж R/S зубцов от 15 до 145 мм, в среднем 69±39 мм, глубокие инвертированные Т зубцы. Расширение QRS комплекса, нарушения АВ-проводимости и блокады ножек пучка Гиса. Жизнеопасные желудочковые тахикардии.
	Биопсия миокарда	Выявление в цитоплазме кардиомиоцитов при электронной микроскопии большого количества вакуолей, содержащих гликоген и фрагменты аутофагического материала.
	MPT сердца	Оценка гипертрофии и функции миокарда желудочков, выявление возможных областей с дефектом поглощения гадолиния, которые указывают на образование фиброза.
Миопатия скелетная	Мышечная слабость	Слабость в мышцах может носить транзиторный характер и провоцироваться стрессовыми ситуациями.
	Биопсия скелетных мышц	При микроскопии биоптатов скелетных мышц отмечается широкая вариабельность размеров мышечных волокон, участки фиброза и признаки вакуолярной миопатии (накопление в вакуолях аутофагического материала и гликогена), иммуногистохимические признаки дефицита LAMP2 белка без увеличения уровня мальтазы.
Когнитивные расстройства	MMSE тест, нейропсихологическое исследование	Нейрокогнитивные расстройства: академическая слабость в математике и чтении, дефицит внимания, проблемы с поведением, гиперактивность или расстройства аутистического характера.
Офтальмологические изменения	Офтальмоскопия	Женщины могут иметь периферическую пигментную ретинопатию по типу "соль и перец"; диффузная и почти полная потеря пигмента сетчатки наблюдается у мужчин.
Лабораторные маркеры повреждения клеток сердца, печени, скелетных мышц	Биохимический анализ	Вследствие массивной гипертрофии и ишемии миокарда наблюдается повышение уровня тропонина и ЛДГ. При миопатическом синдроме — увеличение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК). Отмечаются проявления цитолиза гепатоцитов с повышением уровня ферментов — трансаминаз (АСТ и АЛТ).
Гендерные различия	Половая принадлежность	У мужчин заболевание возникает уже в подростковом возрасте и носит более агрессивный характер, тогда как у женщин отмечается более поздняя пенетрантность БД (на 15-20 лет позже) и менее тяжелая форма. Гипертрофический фенотип кардиомиопатии чаще развивается у мужчин; у женщин возможны фенотипы как ГКМП, так и ДКМП, но чаще встречается фенотип ДКМП. Значительно более выражены клинический полиморфизм и тяжесть течения патологии у лиц мужского пола.
Генетическая диагностика	Прямое секвенирование	Молекулярно-генетическая идентификация патогенных мутаций гена <i>LAMP2</i> .

тов. К таким заболеваниям относятся болезни Помпе, Кори, Фабри, амилоидоз, гемахроматоз [7-9]. Гликогенозы доминируют среди всех метаболических форм с фенотипом ГКМП. БД (*LAMP2*-кардиомиопатия) является одной из форм гликогеноза и характеризуется типичной триадой: признаки ГКМП, когнитивный дефицит и скелетная миопатия. По клиническим проявлениям *LAMP2*-кардиомиопатия практически не отличается от тяжелой формы ГКМП, развивающейся вследствие мутаций саркомерных генов. Но отличительной особенностью является экстремально выраженная симметричная гипертрофия, чаще концентрическая, при этом толщина стенок ЛЖ колеблется от 29 до 65 мм, нередко встречается гипертрофия и ПЖ [13-15]. У нашего пациента Н. гипертрофия ЛЖ имела симметричный характер,

но умеренную степень выраженности (максимальная толщина стенки составила 25 мм), которая обычно встречается у больных с ГКМП (35±15 мм), а это значительно меньше представленных в литературе случаев БД с характерной экстремальной толщиной миокарда [15, 16]. Все остальные клинические признаки (миопатия, когнитивный дефицит, специфическая высокоамплитудная ЭКГ, изменения лабораторных показателей) представляют классический симптомокомплекс типичной картины БД. Основные дифференциальные отличия и клинические признаки этого заболевания представлены в таблице 1 [1-17].

По данным аутопсии, у пациентов с БД масса сердца может достигать от 900 г до 1425 г, отмечается выраженная гипертрофия миокарда, распространенный фиброз



чаще субэндокардиальной локализации, но не соответствующей бассейнам кровоснабжения. По данным электронной микроскопии, в цитоплазме кардиомиоцитов выявляется большое количество вакуолей, содержащих гликоген и фрагменты аутофагического материала (это основные отличительные гистопатологические особенности); редко могут встречаться участки дезорганизации мышечных волокон, но при этом признаки воспаления, “рваные” красные волокна (RRF) отсутствуют [17].

Заболевание характеризуется неблагоприятным и прогрессирующим течением с высоким риском внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Основным методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) является имплантация КВД. Учитывая неблагоприятный прогноз *LAMP2*-ассоциированной кардиомиопатии, ранняя диагностика имеет решающее значение для определения адекватной стратегии лечения и проведения своевременной трансплантации сердца, как наиболее эффективного метода лечения.

Диагноз БД верифицируется генетически или с помощью микроскопии биоптатов миокарда/скелетных мышц (патогномоничные критерии: цитоплазматические вакуоли, содержащие фрагменты аутофагического материала и гликоген). Показаниями для проведения генетического обследования (поиск мутаций в гене *LAMP2*) являются следующие клинические симптомы: 1) признаки выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ, т.н. фенокопия ГКМП с выраженной симметричной гипертрофией миокарда; 2) экстремально высокий вольтаж комплексов QRS в сочетании с синдромом/феноменом предвозбуждения желудочков (WPW феномен); расширенный комплекс QRS (ПБЛНПГ); атриовентрикулярная блокада; 3) миопатический симптомокомплекс (мышечная слабость, гипо-/гипертрофия мышц); 4) изменения биохимических показателей (КФК, ЛДГ, АЛТ и АСТ), отражающих клеточный цитолиз.

## Литература

1. Danon MJ, Oh SJ, Di Mauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31: 51-7. [PubMed: 6450334].
2. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, et al. Primary lamp-2 deficiency causes x-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000; 406: 906-10. [PubMed: 10972294].
3. Taylor MR, Ku L, Slavov D, et al. Danon disease presenting with dilated cardiomyopathy and a complex phenotype. *J Hum Genet*. 2007; 52: 830-5. [PubMed: 17899313].
4. Prall FR, Drack A, Taylor M, et al. Ophthalmic manifestations of Danon disease. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1010-3. [PubMed: 16751040].
5. Schorderet DF, Cottet S, Lobrinus JA, et al. Retinopathy in Danon disease. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 231-6. [PubMed: 17296900].
6. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*. 2002; 58: 1773-8. [PubMed: 12084876].
7. Nishino I. Autophagic vacuolar myopathy. *Semin Pediatr Neurol*. 2006; 13: 90-5. [PubMed: 17027858].
8. Boucek D, Jirikovic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011; 13: 563-8. [PubMed: 21415759].
9. Charron P, Villard E, Sébillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: A systematic survey. *Heart*. 2004; 90:842-6. [PubMed: 15253947].
10. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 362-72. [PubMed: 15673802].
11. Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, et al. Generalized lysosome-associated membrane protein-2 defect explains multisystem clinical involvement and allows leukocyte diagnostic screening in Danon disease. *Am J Pathol*. 2006; 168: 1309-20. [PubMed: 16565504].
12. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet* 2012; 57 (7): 407-10. [PubMed: 22695892].
13. Maron BJ, Roberts WC, Ho CY, et al. Profound left ventricular remodeling associated with *LAMP2* cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1194-6. [PubMed: 20920663].
14. Van Der Starre P, Deuse T, Pritts C, et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. *Muscle Nerve* 2013; 47 (1): 135-7. [PubMed: 23168931].
15. Zaki A, Zaidi A, Newman WG, Garratt CJ. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in *LAMP2* hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24 (9): 1051-3. [DOI: 10.1111/jce.12142].
16. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 213-60. [PubMed: 22075469].
17. Maron BJ. A phenocopy of sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: *LAMP2* cardiomyopathy (Danon disease) from China. *Eur Heart J* 2011; 33 (5): 570-2. [PubMed: 22187509].

## Заключение

1. БД является мультисистемной патологией, что диктует необходимость комплексного взаимодействия врачей нескольких специальностей, — кардиологов, генетиков, неврологов, офтальмологов, физиотерапевтов и реабилитологов.

2. Заболевание является фенокопией ГКМП, но отличается более злокачественным течением; прогрессирование БД, даже при умеренной степени гипертрофии, может быть довольно быстрым (особенно у мужчин), что требует более частого динамического наблюдения (контроль каждые три-шесть месяцев) и необходимости рассмотрения вопроса о целесообразной трансплантации сердца [17].

3. Обнаружение признаков фиброза миокарда (по данным МРТ с контрастным усилением гадолинием) является прогностически неблагоприятным фактором высокого риска аритмогенеза и ВСС. В качестве первичной профилактики ВСС необходимо рассматривать имплантацию КВД. Однако, по мнению ряда авторов, имплантированные пациентам с БД КВД являются недостаточно эффективным средством профилактики внезапной смерти, т.к. в некоторых исследованиях была доказана недостаточная конверсионная эффективность дефибриллирующих разрядов для купирования множества залпов желудочковых тахикардий при стандартной (трансвенозная) имплантации электродов. Исследователями рассматриваются предложения по применению подкожных систем имплантации КВД (S-ICD). Наиболее предпочтительным выбором метода лечения, на сегодняшний день, является трансплантация сердца. Абсолютным показанием для пересадки сердца является выраженная левожелудочковая систолическая дисфункция [3, 8, 12-17]. Специфическое лечение заболевания до настоящего времени, к сожалению, еще находится на стадии экспериментального изучения и пока не разработано.