**БОЛЕЗНЬ ДАНОНА: РЕДКОЕ ИЛИ МАЛОЗНАКОМОЕ ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ ЗАБОЛЕВАНИЕ? КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

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

1Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Беларусь, 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110

2Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27

**Резюме.**

Болезнь Данона является малознакомой патологией для многих практикующих врачей, как это следует из представленного в нашей статье клинического случая. В статье изложен краткий современный литературный обзор (с клиническими и молекулярными обновлениями) не так редко встречающегося, как редко диагностируемого заболевания. Для практикующих клиницистов и исследователей предложен оптимальный алгоритм диагностики и тактики лечения болезни Данона. Это заболевание является мультисистемной патологией, что диктует необходимость комплексного взаимодействия врачей нескольких специальностей, - кардиологов, генетиков, неврологов, офтальмологов, физиотерапевтов и реабилитологов. Болезнь Данона, как фенокопия гипертрофической кардиомиопатии, отличается более злокачественным течением. Прогрессирование болезни наблюдается даже при умеренной степени гипертрофии миокарда и развивается довольно быстро (особенно у мужчин), что требует более частого динамического наблюдения (каждые три-шесть месяцев) и своевременного рассмотрения вопроса о целесообразности проведения трансплантации сердца. Обнаружение у пациентов с болезнью Данона признаков фиброза миокарда является прогностически неблагоприятным фактором высокого риска аритмогенеза и внезапной сердечной смерти. В качестве первичной профилактики у таких пациентов необходимо рассматривать имплантацию кардиовертер-дефибриллятора.

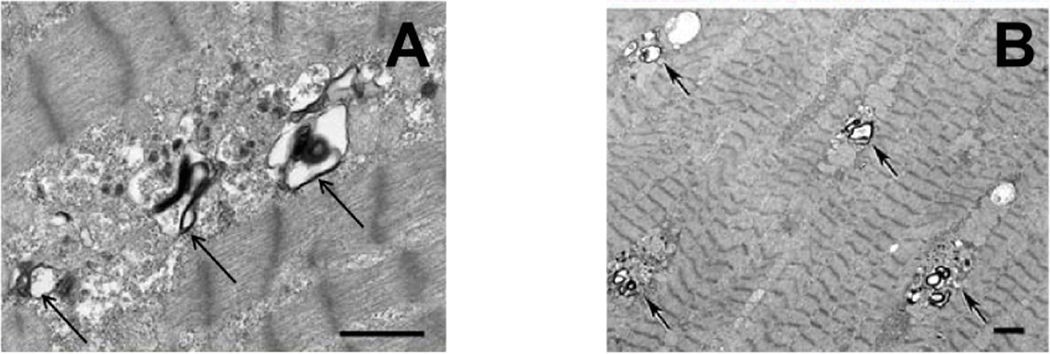
*Многие вещи нам не понятны не потому, что наши понятия слабы;*

*но потому, что сии вещи не входят в круг наших понятий.*

[*КОЗЬМА ПРУТКОВ*](http://aphorismos.ru/kuzma_prutkov/)

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

Впервые Морис Данон в 1981г. при гистологическом исследовании мышечной ткани двоих мальчиков, 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 в большей части внутри лизосомальных мешочков, а в некоторой части - отдельно или вместе с дебрисом (отходами) клетки [1]. В связи с этим первоначально 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 компонентов клетки. В 2000г Nishino I. с соавт. 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 изученных, дефицит протеина LAMP2 нарушает каскад цитоплазматического обмена 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, вызывая гипертрофические и фиброзные изменения в миокарде (с нарушениями ритма и проводимости сердца) и в скелетных мышцах (с формированием миопатического синдрома). Встречаются и другие клинические признаки, менее распространенные, включающие патологию сетчатки глаз (ретинопатии) заболевания печени и легких [4-7].



**А**

**Б**

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

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

Так как болезнь Данона наследуется по Х-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 ± 8,0 года для мужчин и в 28,9 ± 14,2 лет для женщин; р = 0,0008) [8]. А у женщин болезнь Данона, вследствие гетерозиготности, характеризуется более мягкой клинической симптоматикой и манифестацией в более позднем возрасте. Скелетная миопатия и умственная отсталость также встречаются реже у женщин, чем у мужчин.

В базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD,www.hgmd.org) в гене LAMP2 зарегистрирована 81 мутация, ассоциированная с болезнью Данона. Эти мутации выявлены у пациентов, проживающих в различных странах мира (США, Австралия, Израиль, Финляндия, Швеция, Франция, Италия, Великобритания, Греция и Китай). 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 болезни Данона, связано с синтезом укороченного, или делетированного протеина [8].

Распространенность болезни Данона до настоящего времени точно не установлена. Это связано с тем, что причина гипертрофии миокарда из-за отложений гликогена в кардиомицитах вследствие мутации в гене LAMP2 часто остается нераспознанной. Наблюдается некоторое преобладание диагностированных случаев (по литературным источникам) в странах с большей доступностью генетического тестирования с включением гена LAMP2 в кардиопанели для клинических исследований. Так, в одном из исследований, болезнь Данона была выявлена Charron Р. с соавт. в двух случаях из 50 (4%) обнаруженных у детей фенотипов гипертрофической кардиомиопатии [9]. В другом, Arad М. и др. исследователи верифицировали болезнь Данона 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 гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) и «вакуолярную» миопатию, подтвержденную результатами микроскопии мышечных биоптатов, болезнь Данона была верифицирована у 3 (33%) пациентов [11].

По разным литературным данным, изменения в LAMP2 гене встречаются у 1-5% больных c ГКМП [7,8,12]. А так как частота этой некоронарогенной патологии составляет 2 случая на 1000 молодого взрослого населения, можно предположить минимальную распространенность болезни Данона в европейской популяции (в т.ч. и в Беларуси) - 2:100 тыс. населения.

Распространенность болезни Данона в белорусской популяции неизвестна. В нашей стране до настоящего времени, к сожалению, нет данных о прижизненной диагностике этого заболевания. В республике регистрируются единичные случаи по данным аутопсии.

**Клинический случай из практики.**

Пациент М. - мужчина 30 лет, кровных родственников не имеет, своей родословной не знает. После смерти родителей (причина неизвестна) в 14 летнем возрасте оказался на государственном попечении. С 16 лет отмечал приступы мышечной слабости и сердцебиения. При обследовании был установлен диагноз аксональной нейропатии Шарко-Мари-Тута и дисплазии соединительной ткани сердца. В возрасте 30 лет появились приступы учащенного сердцебиения, одышка и рецидивирующие предобморочные состояния. Переведен в Республиканский Центр из областной больницы с подозрением на кардиальное происхождение (аритмогенный генез) синкопальных состояний для определения тактики лечения.

Объективно при осмотре: ЧДД 19 в 1 мин, PS 54 уд. в мин., ЧCC 62 уд. в мин., АД 115/60 мм рт. ст.; аускультативно – тоны сердца аритмичные, дующий систолический шум над мечевидным отростком, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких; печень пальпируется у края реберной дуги; периферических отеков нет.

Мышечно-неврологический статус: астеничная конституция, сниженная масса тела (ИМТ 17), гипотрофия мышц плечевого пояса и спины с формированием поясничного гиперлордоза и «крыловидных лопаток», гипотрофия квадрицепсов, тибиальных и 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 до настоящего ухудшения состояния.

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

С помощью рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки кардиомегалии с венозным застоем в малом круге кровообращения.

При трансторакальном эхокардиографическом обследовании обнаружены признаки бивентрикулярной гипертрофии без обструкции выходных трактов, дилатация обоих предсердий и дилатированный левый желудочек с выраженной систолической дисфункцией (рис. 2А). Эхогенность всего миокарда была равномерно повышена, его масса приближалась к 800г, а индекс массы миокарда составил 492 г/кв.м. Отмечалась умеренная симметричная гипертрофия левого желудочка с толщиной задней стенки до 20 мм, межжелудочковой перегородки - 25 мм и гипертрофией папиллярных мышц без обструкции выходного тракта левого желудочка (LVOT 2 мм рт.ст.) и без SAM (передне-систолическое движение створки митрального клапана) феномена (рис. 2Б). Выявлено расширение полости левого желудочка: по методу Симпсона конечно-диастолический диаметр составил 67 мм, конечно-диастолический объем (КДО) - 285 мл, конечно-систолический объем (КСО) - 178 мл. Систолическая функция была 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 7 мм, верхушки ПЖ - 8 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 незначительно снижена (TAPSE 13). Ствол легочной артерии расширен до 29 мм со средним давлением в легочной артерии 12 мм Hg.

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

По результатам ЭКГ исследования у пациента выявлен очень высокий вольтаж расширенных комплексов QRS (полная блокада левой ножки пучка Гиса с длительностью QRS до 250 мс), брадисистолическая форма истмус-зависимого право-предсердного трепетания предсердий (ТП) с ЧСС 55-67 в 1 мин (рисунки 3 А и 3Б). При суточном мониторировании ЭКГ выявлены: брадисистолическая форма ТП, средняя ЧСС 49 уд. в 1 мин; минимальная ЧСС 25 уд. в 1 мин, максимальная ЧСС 89 уд. в 1 мин, ПБЛНПГ, преходящий синдром Фредерика (ТП с дистальной АВ блокадой 3 степени с ЧСС 25-27 уд. в 1 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.

Рисунок 3. Электрокардиограмма пациента: А – правопредсердный (истмус-зависимый) тип трепетания предсердий, расширение комплекса QRS до 250 мс (ПБЛНПГ), экстремально высокий вольтаж QRS комплексов: амплитуда зубца R в отведении V5 – 35 мм, амплитуда негативного Т зубца – 35 мм в отведении V6, амплитуда RST – 62 мм в отведении V6 (калибровочная шкала 10 мм/мВ; 25 мм/с); Б – ЭКГ пациента в уменьшенном масштабе (5 мм/мВ; 25 мм/с)

У пациента также обнаружены выраженные отклонения лабораторных показателей биохимического анализа крови: повышение уровней тропонина-I (0,46 нг/мл) и лактатдегидрогеназы (1543 Е/л), отражающие повреждение кардиомиоцитов вследствие массивной гипертрофии и ишемии; повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы на порядок (1553 U/L) по сравнению с референтными значениями (норма до 120 U/L). Отмечались также проявления цитолиза гепатоцитов: повышение уровня ферментов (АСТ 359 Е/л; АЛТ 294 Е/л). Мозговой натрийуретический пептид (BNP) был повышен до 1795 пг\ммоль (норма до 35 пг\ммоль).

С учетом типичной триады признаков болезни Данона 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.

Запланированная МРТ-диагностика сердца не была выполнена из-за возобновившихся рецидивов синкопе, потребовавших ургентной имплантации электофизиологического устройства. Пациенту также планировалось выполнение РЧА истмуса с последующей имплантацией сердечного ресинхронизирующего устройства с функцией кардиовертер-дефибриллятора (СРТ-Д), но при чреспищеводной эхокардиографии был обнаружен тромб в дистальной трети ушка левого предсердия. В срочном порядке пациенту был имплантирован СРТ-Д, назначена антикоагулянтная терапия и стандартное лечение сердечной недостаточности согласно рекомендациям ESC и протоколам РБ.

**Генетическое исследование**

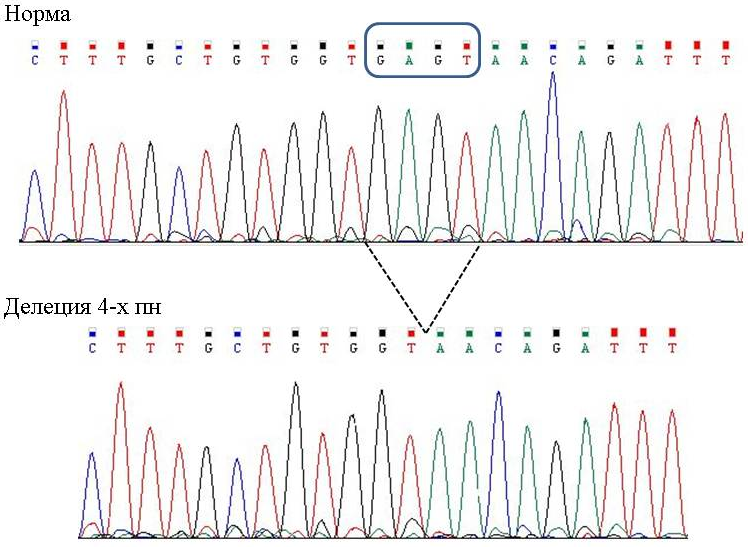
У пациента было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала и разрешение на анонимную публикацию результатов. Биологическим материалом послужили буккальные эпителиоциты ротовой полости.

Геномная ДНК была использована для target next-generation sequencing (tNGS) на приборе MiSeqSystem (Illumina Inc., SanDiego, CA, USA). Секвенирование было выполнено с помощью коммерческой панели Tru Sight Cardiomyopathy Sequencing panel (Illumina Inc., SanDiego, CA, USA), охватывающей 46 генов-кандидатов, детерминирующих кардиомиопатии.

Метод прямого секвенирования по Сэнгеру был использован для проверки вариантов, идентифицированных при tNGS и отвечающих требованиям патогенных мутаций.

По результатам tNGSу пациента было идентифицировано 173 варианта. Подробный анализ вариантов, приводящих к несинонимичным заменам в белке, не выявил какой-либо патогенной мутации. Единственный вариант c.G10966A в гене тайтина (TTN:экзон 47, p.A3656T, rs72648923,NM\_133378), прошедший все фильтры, был интерпретирован как «benign» в базе данных ClinVar.

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 4-х нуклеотидов в интроне 6 гена LAMP2 – с.864+3\_864+6delGAGT (rs397516751, NM\_002294.2). На рисунке 4 представлены результаты cеквенирования 6 экзона, мутация была верифицирована методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Обращает на себя внимание, что делеция детектируется в обоих направлениях прочтения и выглядит как гомозигота из-за наличия у мужчин одной Х-хромосомы. По данным базы ClinVar этот вариант является патогенным и ассоциирован с развитием болезни Данона.



Рисуное 4. Идентифицированная методом прямого секвенирования делеция с.864+3\_864+6delGAGT в гене LAMP2

Делеция находится в районе стыка экзона 6 и интрона 6 и затрагивает 3-ий, 4-ый, 5-ый и 6-ой нуклеотиды в интронной последовательности. В этом регионе локализуется естественный донорный сайт сплайсинга. Такая делеция с большой вероятностью приведет 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.

На сегодняшний день существует множество специализированных программ, которые позволяют с некоторой долей вероятности делать прогноз изменения сайтов сплайсинга и их использования в процессинге пре-мРНК. Среди них Splice Site Prediction by Neural Network (NNSPlice), SplicePort, Human Splice Finder (HSF), NetGene2, MaxEntScan. С помощью перечисленных предикторов был проведен анализ вероятности патогенного эффекта мутации с.864+3\_864+6delGAGT на процесс сплайсинга пре-мРНКLAMP2. Изменение нуклеотидной последовательности в этой области в следствие делетирования 4 пн приводит к «поломке» этого сайта, что предсказано *in silico* (табл. 1).

Таблица 1.

Оценка естественного донорного сайта экзона 6 гена LAMP2 и его изменение при мутации с.864+3\_864+6delGAGT

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Предиктор (шкала оценки) | Референтный  мотив | Позиция  в кДНК | Оценка | Мутантный мотив | Оценка | Наличие альтернативного донорного сайта |
| HSF  (0-100) | GTGgtgagt | 121 | 92,17 | GTGgtaaca | 77,94 | Ближайшийсайт(бал 81,51) в позиции +19 |
| MaxEntScan  (0-12) | GTGgtgagt | 121 | 8,95 | GTGgtaaca | 3,31 | Ближайший сайт (бал 3,64) в позиции +80 |
| SplicePort  (-10 – 10) | ctgtggtgagta | 120 | 1,05 | ctgtggtaacag | 0.038 | Альтернативные сайты «слабее» мутантного |
| NetGene2  (0-1) | GCTGTG^GTGAGTA | 120 | 0,83 | broken | - | Альтернативного сайта не приводит |
| NNSPlice  (0-1) | Tgc tgtggtgagtaa | 114-128 | 0,98 | broken | - | Альтернативного сайта не приводит |

Таким образом, болезнь Данона у пациента М. была верифицирована с помощью генетической диагностики, и заключительный диагноз в виде буквенного международного (MOGES) индивидуального кода заболевания будет выглядеть следующим образом:

**МDanon:H→D[CHB+AF+nsVT]OH+M+N[↑sCK,↑ALT,↑AST,↑LDH]GNEG-XLD***-****LAMP2***[с.864+3\_864+6delGAGT]**SC-III,**

где клинический морфофункциональный фенотип болезни Данона **МDanon:H→D[CHB+AF+nsVT]** представляет трансформацию фенокопии ГКМП (H→**D)** в дилатационный фенотип; **AF (atrial flutter) -** трепетание предсердий; **CHB (complete heart block)** - полная поперечная блокада сердца (АВ блокада полная); **nsVT–** неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии**; OН+М+N [↑sCK,↑ALT,↑AST]   -** поражение органов: сердца **H (heart),** скелетных мышц **M (muscles),** нервной системы **N (nervous**) с когнитивныи дефицитом; повышение сывороточных уровней ферментов КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ **(↑sCK ,↑ALT,↑AST,↑LDH); GU** - наследственность неизвестна **U (unknown**); **EG-XLD*-LAMP2*[с.864+3\_864+6delGAGT]  –** этиология генетическая, выявлен генетический дефект, связанный с Х-сцепленным доминантным типом наследования мутации гена ***LAMP2*** в виде делеции в 6 экзоне (**мутация с.864+3\_864+6delGAGT**); **SC-III** сердечная недостаточность соответствует НIIa **(С)** и ФК **III** по NYHA.

**Обсуждение**

Гипертрофическая кардиомиопатия является саркомерной патологией, фенотипически очень похожей на другие метаболические заболевания, возникающие в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса. Основной признак, феномен гипертрофии, обусловлен накоплением и отложением продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. К таким заболеваниям относятся болезни Помпе, Кори, Фабри, амилозидоз [7–9]. Гликогенозы доминируют среди всех метаболических форм с фенотипом ГКМП. Болезнь Данона (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 левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм, нередко встречается гипертрофия и правого желудочка [13-15]. У нашего пациента 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 ранее представленных случаев болезни Данона с экстраординарными эхокардиографическими особенностями, с характерной экстремальной толщиной миокарда [15,16]. Все остальные клинические признаки (миопатия, когнитивный дефицит, специфическая ЭКГ с чрезвычайно высокой амплитудой зубцов и комплексов, изменения лабораторных показателей) представляют классический симтомокомплекс типичной картины болезни Данона. Основные дифференциальные отличия и клинические признаки этого заболевания представлены в таблице 2 [1-17].

Таблица 2.

Клинические критерии и методы верификации болезни Данона

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Синдром | Диагностика | Клинико-инструментальные критерии |
| **Фенотип гипертрофии-ческой кардиомиопатии** | Клинические проявления | Одышка, сердцебиение, синкопальные состояния. Прогрессирование симптомов ХСН. |
| ЭхоКГ признаки | Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Нередко обструкция выходного тракта ЛЖ и SAM-феномен с передне-систолическим движением створки митрального клапана. В динамике часто развивается дилатация полости ЛЖ и выраженная систолическая дисфункция со снижением ФВЛЖ до 20-35 %. Отличительной особенностью является экстремально выраженная симметричная гипертрофия, при этом толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм, нередко встречается гипертрофия правого желудочка. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда |
| ЭКГ признаки  48 ч ХМ ЭКГ | Синдром предвозбуждения желудочкором (WPW-феномен или синдром), резко увеличенный вольтаж *R*- или *S*- зубцов от 15 до 145 мм, в среднем 69±39 мм, глубокие инвертированные *T*-зубцы. Расширение QRS комплекса, нарушения АВ-проводимости и блокады ножек пучка Гиса. Жизнеопасные желудочковые тахиаритмии. |
| Биопсия миокарда | Выявление в цитоплазме кардиомиоцитов, по данным электронной микроскопии, большого количества вакуолей, содержащих гликоген и фрагменты аутофагического материала |
| МРТ 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 мужщин |
| **Лабораторные маркеры повреждения**  **клеток сердца, печени, скелетных мышц** | Биохимический анализ | Вследствие массивной гипертрофии и ишемии миокарда наблюдается повышение уровня тропонинов 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 болезни Данона (на 15 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 фенокопия ДКМП. Значительно более выражены клинический полиморфизм и тяжесть течения патологии у лиц мужского пола |
| **Генетическая диагностика** | Прямое секвенирование | Молекулярно-генетическая идентификация патогенных мутаций гена LAMP2 |

По данным аутопсии, у пациентов с болезнью Данона масса сердца может достигать от 900 г до 1425 г, отмечается выраженная гипертрофия миокарда, распространенный фиброз чаще субэпикардиальной локализации. 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 прогредиентным течением с высоким риском внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Основным методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) является имплантация кардиовертер-дефибриллятора (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 болезни Данона верифицируется генетически или с помощью микроскопии биоптатов миокарда/скелетных мышц (патогномоничные критерии: интрацитоплазматические 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. фенокопии ГКМП с выраженной симметричной гипертрофией миокарда; 2) экстремально высокий вольтаж комплексов QRS в сочетании с синдромом/феноменом предвозбуждения желудочков (WPW феномен); расширенный комплекс QRS (полная блокада левой ножки пучка Гиса); атриовентрикулярная блокада; 3) миопатический симптомокомплекс (мышечная слабость, гипо/гипертрофия мышц); 4) изменения биохимических показателей (КФК, ЛДГ, АЛТ и АСТ).

**Заключение**

1. Болезнь Данона 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 болезни Данона, даже при умеренной степени гипертрофии, может быть довольно быстрым (особенно у мужчин), что требует более частого динамического наблюдения (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 кардиовертер-дефибриллятора (КВД). Однако, по мнению ряда авторов, имплантированные пациентам с болезнью Данона КВД являются недостаточно эффективным средством профилактики внезапной смерти, т.к. в некоторых исследованиях была доказана недостаточная конверсионная эффективность дефибриллирующих разрядов для купирования множества фатальных залпов желудочковых тахиаритмий при стандартной (трансвенозная) имплантации электродов. Рассматриваются предложения по применению подкожных систем имплантации КВД (S-ICD), но предпочтительным выбором 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.

**Литература**

1. Danon M.J., Oh S.J., Di Mauro S. et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology 1981; 31: 51–57. [PubMed: 6450334]
2. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, Mora M, et al Primary lamp-2 deficiency causes x-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (danon disease). Nature. 2000; 406:906–910. [PubMed: 10972294]
3. Taylor MR, Ku L, Slavov D, Cavanaugh J, Boucek M, Zhu X, Graw S, et al. Danon disease presenting with dilated cardiomyopathy and a complex phenotype. J Hum Genet. 2007; 52:830–835. [PubMed: 17899313]
4. Prall FR, Drack A, Taylor M, Ku L, Olson JL, Gregory D, Mestroni L, Mandava N. Ophthalmic manifestations of Danon disease. Ophthalmology. 2006; 113:1010–1013. [PubMed: 16751040]
5. Schorderet DF, Cottet S, Lobrinus JA, Borruat FX, Balmer A, Munier FL. Retinopathy in Danon disease. Arch Ophthalmol. 2007; 125:231–236. [PubMed: 17296900]
6. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, Mora M, Riggs JE, Colomer J,Iturriaga C, Meloni A, Lamperti C, Saitoh S, Byrne E, DiMauro S, Nonaka I, Hirano M, Nishino I. Clinicopathological features of genetically confirmed danon disease. Neurology. 2002; 58:1773–1778. [PubMed: 12084876]
7. Nishino I. Autophagic vacuolar myopathy. Semin Pediatr Neurol. 2006; 13:90–95. [PubMed:17027858]
8. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of danon disease. Genet Med. 2011; 13:563–568. [PubMed: 21415759]
9. Charron P, Villard E, Sébillon P, Laforêt P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, Romero N, Drouin- Garraud V, Frébourg T, Richard P, Eymard B, Komajda M. Danon’s disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: A systematic survey. Heart. 2004; 90:842–846. [PubMed: 15253947]
10. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR, Spirito P, Wright GB, Kanter RJ, Seidman CE, Seidman JG. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2005; 352:362–372. [PubMed: 15673802]
11. Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, Spinazzi M, Melacini P, Angelini C. Generalized lysosome-associated membrane protein-2 defect explains multisystem clinical involvement and allows leukocyte diagnostic screening in Danon disease. Am J Pathol. 2006; 168:1309–1320. [PubMed:16565504]
12. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. J Hum Genet 2012; 57: 7: 407–410. [PubMed:22695892]
13. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. Am J Cardiol 2010; 106: 1194–1196. [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: 135–137. [PubMed: 23168931]
15. Zaki A., Zaidi A., Newman W.G., Garratt C.J. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2013; 24: 9: 1051–1053. [DOI: [10.1111/jce.12142](http://dx.doi.org/10.1111/jce.12142)]
16. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. 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: 213–260. [ PubMed:22075469]
17. Maron B.J. A phenocopy of sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: LAMP cardiomyopathy (Danon disease) from China. Eur Heart J 2011; 33(5): 570–572. [ PubMed: 22187509]