

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616.127-053.71:616.12-008.311

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕВОЧКИ С БОЛЕЗНЬЮ ДАНОНА. ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Леонтьева И. В., Исаева Ю. С., Термосесов С. А., Трофимова Т. А.

Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева», Москва, Россия

Контактная информация:

Леонтьева Ирина Викторовна,
 НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е.
 Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
 ул. Талдомская, 2, Москва, Россия, 125412.
 E-mail: lirina2006@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2023
 и принята к печати 09.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Представлено проспективное наблюдение в течение 4 лет (с 14 до 17 лет) за девочкой с болезнью Данона. Отмечен ранний дебют заболевания, в клинической картине доминировали пресинкопальные и синкопальное состояние. По клинической картине пресинкопальные состояния носили вазовагальный характер, что было верифицировано результатами Тилт-теста, когда выявлен вазодепрессорный вариант. Заболевание характеризовалось изолированными сердечными нарушениями в виде концентрической гипертрофической кардиомиопатии, распространенными фиброзными изменениями в миокарде. По данным стандартной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ выявлен синдром преэкситации желудочков. Электрофизиологическое исследование установило нодовентрикулярный тракт. Миопатия, когнитивные нарушения и изменения со стороны зрения отсутствовали. Выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в экзоне 5 из 9 экзонов гена LAMP2, приводящая к приобретению преждевременного стоп-кодона X:g.119581719G>A ENST00000434600.2: c.718C>T. Мутация верифицирована по Сэнгеру. Случай в родословной спорадический. В качестве профилактики внезапной сердечной смерти проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Эффективное купирование индуцированной устойчивой фибрилляции желудочков (протокол стимуляции Burst) было достигнуто только при применении желудочкового электрода с двумя шокowymi спиралями.

Ключевые слова: болезнь Данона, гипертрофическая кардиомиопатия, девочка, профилактика внезапной сердечной смерти, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Исаева Ю.С., Термосесов С.А., Трофимова Т.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у девочки с болезнью Данона. Профилактика внезапной сердечной смерти. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):107-118. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-107-118.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN A GIRL WITH DANON DISEASE. PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Leontyeva I. V., Isaeva Yu. S., Thermosesov S. A., Trofimova T. A.

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishchev, Moscow, Russia

Corresponding author:

Leontyeva Irina V.,
Scientific Research Clinical Institute of
Pediatrics named after Academician
Yu. E. Veltishchev, N. I. Pirogov RNIMU,
Taldomskaya str., 2, Moscow, Russia,
125412.
E-mail: lirina2006@mail.ru

Received 27 February 2023; accepted
09 March 2023.

ABSTRACT

A prospective observation for 4 years (from 14 to 17 years) is presented for a girl with Danone's disease. The early onset of the disease was noted, the clinical picture was dominated by syncope and syncopal conditions. According to the clinical picture, presyncopal conditions were of a vasovagal nature, which was verified by the results of the Tilt test when the vasodepressor variant was detected. The disease was characterized by isolated cardiac disorders in the form of concentric hypertrophic cardiomyopathy, widespread fibrous changes in the myocardium. According to the standard ECG and daily ECG monitoring, ventricular preexcitation syndrome was detected. Electrophysiological examination established the nodo-ventricular tract. Myopathy, cognitive impairment and visual changes were absent. A mutation in the heterozygous state was detected in exon 5 of 9 exons of the LAMP2 gene, leading to the acquisition of a premature stop codon, was identified. X:g.119581719G>A ENST00000434600.2: c.718C>T. The mutation was verified by Sanger. The case in the pedigree is sporadic. As a prevention of sudden cardiac death, implantation of a cardioverter-defibrillator was performed. Effective relief of induced stable ventricular fibrillation (Burst stimulation protocol) was achieved only with the use of a ventricular electrode with two shock coils.

Key words: Danone's disease, girl, hypertrophic cardiomyopathy, prevention of sudden cardiac death, Wolf-Parkinson-White syndrome.

For citation: Leontyeva IV, Isaeva YuS, Thermosesov SA, Trofimova TA. Hypertrophic cardiomyopathy in a girl with Danon disease. Prevention of sudden cardiac death. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):107-118. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-107-118.

Список сокращений: АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочковые сообщения, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — тяжелое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся изменением структуры миокарда в виде массивной гипертрофии межжелудочковой перегородки, в ряде случаев в комбинации с гипертрофией других отделов миокарда, возможна обструкция выходного тракта левого желудочка [1]. Причиной ГКМП у детей в 10 % случаев являются различные метаболические заболевания, возникающие на фоне мутаций генов белков несаркомерного комплекса, при этом происходит отложение продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. Гликогенозы доминируют среди метаболических форм ГКМП [2, 3]. Впервые заболевание, причиной которого является отложение гликогена в миокарде и скелетных мышцах, при нормальном уровне кислой мальтазы или альфа-глюкозидазы было описано Даноном в 1981 году [4]. В дальнейшем было установлено, что причиной заболевания являются мутации гена *LAMP2*, кодирующего лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2, важный компонент лизосомальной мембраны, нарушение его функций и приводит к отложению гликогена и осколков аутофагического материала в миокарде и скелетных мышцах [2, 5–7]. Накопление гликогена в вакуолях кардиомиоцитов приводит к увеличению размеров клеток, а в ряде

случаев и к гибели клеток [3, 8]. Митохондриальные нарушения, энергодифицит также составляют одно из звеньев патогенеза заболевания [6, 9]. Болезнь Данона наследуется аутосомно-доминантно, Х-сцеплено. В настоящее время описано более чем 60 мутаций в гене *LAMP2* [2, 10, 11].

Распространенность болезни Данона в популяции неизвестна. Вместе с тем, в отдельных исследованиях оценивалась частота заболевания среди детей с ГКМП. Так, по данным Yang Z. и соавторов [12], среди 50 детей с ГКМП болезнь Данона диагностирована в двух случаях, при этом частота патологии составила 4 %. По данным Arad M. и коллег [3], частота болезни Данона среди больных с ГКМП оказалась еще более высокой, составив 5,7 % (2 из 35 пациентов).

Болезнь Данона характеризуется типичной триадой: кардиомиопатией, скелетной миопатией (периферические мышечные нарушения) и умственной ретардацией [3, 10, 13–16]. Вместе с тем, у ряда пациентов описана минимальная выраженность мышечных и когнитивных нарушений [17].

ГКМП часто бывает основным клиническим проявлением болезни Данона. По морфологическим данным (аутопсии) выявляется выраженная гипертрофия (вес сердца колеблется от 1 265 г до 1 425 г) в сочетании с рубцовыми изменениями в миокарде, возможны участки дезорганизации мышечных волокон (disarray) [7, 14]. Характерен распространенный фиброз, преобладает субэпикардальное расположение, вакуолизация кардиомиоцитов с накоплением гликогена. Признаки воспаления, рваные красные волокна отсутствуют [3, 6, 13]. Эхокардиография выявляет экстремально выраженную концентрическую гипертрофию левого желудочка (толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм) [3, 16–19]. Реже гипертрофия распространяется и на стенки правого желудочка [3]. У части пациентов возможно возникновение обструкции выходного тракта левого желудочка за счет переднего систолического движения створки митрального клапана [7, 19]. В динамике часто развивается расширение полости левого желудочка, на фоне выраженной систолической дисфункции, при этом фракция выброса варьирует от 20 до 35 % [15, 17, 20]. Метаболическая причина гипертрофии миокарда — отложение гликогена в кардиомицитах вследствие мутации гена *LAMP*, часто остается нераспознанной. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда [13, 19].

Нарушения сердечного ритма являются частым клиническим симптомом болезни Данона. Основными жалобами со стороны сердечно-сосудистой

системы у пациентов являются сердцебиения и эпизоды потери сознания аритмогенного генеза. Характерны дополнительные предсердно-желудочковые сообщения. Синдром Wolf-Parkinson-White (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, или синдром презкитации желудочков) в виде высокого вольтажа QRS комплекса, глубоких инвертированных зубцов Т, укорочения интервала PQ, расширения комплекса QRS (дельта-волна на восходящем колене зубца R) является типичным для болезни Данона. В связи с этим ряд исследователей предлагает считать наличие этого синдрома в качестве скрининг-критерия для диагностики синдрома Данона [3, 14, 16]. Дополнительные предсердно-желудочковые сообщения являются субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии. Неустойчивая суправентрикулярная тахикардия может трансформироваться в фибрилляцию предсердий, в ряде случаев рефрактерную к медикаментозной терапии. Описаны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий на фоне электрофизиологических аномалий [3, 10, 17, 21].

Мышечные изменения относятся к одной из частых составляющих болезни Данона. По данным мышечной биопсии скелетных мышц наряду с отложением гликогена и вакуолизацией мышечных волокон отмечаются участки рубцовых изменений, выявляются признаки миофибриллярной миопатии [7, 11]. Описан случай острой диффузной мышечной слабости, возникшей у пациента с болезнью Данона в послеоперационном периоде после трансплантации сердца, проведенной в связи с выраженной систолической дисфункцией [15].

Офтальмологические изменения характеризуются нарушениями сетчатки по типу «соль и перец» (“salt and pepper”), периферической депигментацией сетчатки (small yellowish depigmented spots in the fovea of both eyes) [5, 11].

Наиболее характерными лабораторными изменениями у пациентов с болезнью Данона являются повышенные уровни печеночных ферментов аспаргинтрансферазы (от 137 до 257 Ед/л) и аланин-трансферазы (от 90 до 173 Ед/л). Другие отклонения в лабораторных показателях неспецифичны и отражают повреждение кардиомиоцитов, вследствие массивной гипертрофии и ишемии в виде умеренного повышения уровня тропонина I и уровня лактатдегидрогеназы. Уровень креатинкиназы повышен в 2–3 раза по сравнению с нормой, значения МВ изоформы креатинкиназы варьируют от 8 до 10,0 нг/мл на фоне миопатического синдрома [3, 5].

Болезнь Данона чаще возникает у мужчин по сравнению с женщинами [2, 3, 22, 23]. Существуют значительные различия в выраженности симптомов и времени дебюта заболевания между мужчинами и женщинами, что зависит от X-сцепленного наследования [22]. У мужчин заболевание дебютирует уже в подростковом возрасте, тогда как у женщин обычно на 15 лет позже и протекает более благоприятно [10, 12, 22, 23]. ГКМП чаще развивается у мужчин, в то время как у женщин возможна как гипертрофическая, так и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), но при этом доминирует ДКМП [10, 14, 22–24]. Неблагоприятное течение заболевания (смерть или трансплантация сердца) возможно как у женщин, так и у мужчин. Вместе с тем у женщин неблагоприятный исход возникает на 15–20 лет позже (соответственно, средний возраст 38 лет против 21 года у мужчин). Для женщин, как правило, характерно изолированное поражение миокарда (73 %), для мужчин — мультисистемные нарушения, выраженные типичной триадой: когнитивными нарушениями, скелетной миопатией и ГКМП. Полная триада отмечена в 42 % [22, 23]. Более благоприятное течение заболевания у женщин по сравнению с мужчинами иллюстрирует наблюдение Yang Z. и соавторов [12], представивших описание болезни Данона среди членов одной семьи. У мальчика (пробанда) заболевание возникло в возрасте 13 лет, в виде ГКМП (умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки максимально в средней трети и верхушки) в сочетании с синдромом WPW, проявлявшегося залпами суправентрикулярной тахикардии, что потребовало проведения радиочастотной абляции. Через 2 года, в возрасте 15 лет возникла обструкция выходного тракта левого желудочка. В дальнейшем заболевание быстро прогрессировало с трансформацией в дилатационную кардиомиопатию с развитием застойной сердечной недостаточности, что потребовало трансплантации сердца. Также выявлена мышечная слабость, связанная со скелетной миопатией. Идентифицирована гемизиготная мутация — 1075C→T в 8 экзоне гена LAMP вследствие нонсенс-мутации в Q359X кодоне (hemizygous 1075C→T substitution, resulting in the nonsense mutation. Q359X codon). У его сестры в 14 лет диагностирована умеренная концентрическая ГКМП без скелетной миопатии и синдрома WPW. Выявлена одинаковая с братом гемизиготная мутация гена LAMP2. У матери пробанда ГКМП была диагностирована в возрасте 31 года, отсутствовали симптомы миопатии и нарушения сердечного ритма. Заболевание протекало неблагоприятно, прогрессировала сердечная

недостаточность, планировалась трансплантация сердца, однако больная умерла за 3 месяца до операции в возрасте 41 года. Дядя по материнской линии страдал ГКМП и мышечной дистрофией, умер в 22 года. У отца мутации не выявлено.

Тяжесть клинического течения заболевания вариабельна: от асимптоматического [26] до тяжелого, обусловленного прогрессирующей сердечной недостаточностью, что требует проведения трансплантации сердца [18–20, 25]. Наиболее длительное проспективное наблюдение, в течение 8,6 года, за 7 подростками (6 мальчиков и 1 девочка) в возрасте от 14 до 24 лет с верифицированным диагнозом «болезнь Данона» провел Maron B. [19]. Заболевание было диагностировано в возрасте 7–16 лет при обследовании в связи с обнаруженным шумом в сердце, выявлением синдрома преэкситации желудочков (WPW) на стандартной ЭКГ. Пациенты предъявляли жалобы на боли в сердце или обморочные состояния, в одном случае имела место фибрилляция предсердий. В клинической картине доминировали сердечные нарушения, без симптомов умственной ретардации или мышечных нарушений. В первичном осмотре все пациенты имели минимальные признаки сердечной недостаточности I ФК (NYHA). В период последующего наблюдения, в течение 8 лет, у всех 7 пациентов отмечено неблагоприятное течение заболевания в возрасте от 14 до 26 лет. Четыре пациента умерли от прогрессирующей рефрактерной недостаточности на фоне выраженной систолической дисфункции (снижение фракции выброса до 25 %), у одного проведена трансплантация сердца. У двух больных возникли жизнеугрожающие аритмии, при этом у одного пациента дефибрилляция была успешной, у другого, несмотря на имплантированный кардиодефибриллятор, фибрилляция желудочков оказалась рефрактерной к дефибрилляции. Dougu N. [27] описывает семью, в которой одна и та же мутация в гене LAMP имела различные фенотипические проявления у брата и сестер. У мальчика ГКМП была выявлена уже в 5-летнем возрасте, в комбинации с умеренной скелетной миопатией. Имелись выраженные аланин-трансаминазы (АЛТ) и аспартат-трансаминазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). К 10 годам отмечено нарастание гипертрофии левого желудочка в комбинации со снижением систолической функции и развитием дилатации. При биопсии мышечной ткани выявлена вакуолизация в нескольких мышечных волокнах. У старшей сестры в возрасте 20 лет выявлена небольшая гипертрофия левого желудочка и синдром WPW. У младшей сестры также обнаружены аналогичные изменения. У матери в 39 лет диагностирована

дилатационная кардиомиопатия, в возрасте 43 лет она умерла от сердечной недостаточности.

Вместе с тем, Stack-Pyle привела наблюдение за девочкой с болезнью Данона и тяжелой сердечной недостаточностью, выраженной систолической дисфункцией, развившейся на фоне ДКМП уже в возрасте 14 лет. Заболевание в течение длительного времени не было диагностировано. Девочка наблюдалась с синдромом дефицита внимания/гиперактивности и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в течение шести месяцев жаловалась на диарею, рвоту, боли в животе, одышку и перемежающуюся лихорадку. При обследовании выявлена кардиомиопатия и симптомы сердечной недостаточности IV ФК. На электрокардиограмме выявлен синдром WPW. ЭхоКГ продемонстрировала расширение левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 6,5 см), экстремальное снижение систолической функции (ФВ менее 18 %), умеренную недостаточность митрального клапана, гипертрофированный правый желудочек, выраженное расширение левого предсердия (LAD 46,5 мм). Магнитно-резонансная томография сердца также выявила выраженную дилатацию полости левого желудочка и тяжелую систолическую дисфункцию левого желудочка (фракция выброса левого и правого желудочков составила 14 % и 23 % соответственно). Имелись рубцы на базальной перегородке правого желудочка (ПЖ)/переднесептальной к ЛЖ, средне-нижней перегородке ПЖ, диафрагмальной стороне правого желудочка, левом желудочке и апикальной свободной стенке ПЖ. По данным рентгена грудной клетки отмечена кардиомегалия с инфильтратом левой нижней доли легкого. Компьютерная томография брюшной полости/малого таза выявила асцит малого таза. В биохимическом анализе крови повышение уровня печеночных, сердечных и мышечных ферментов: аспартатаминотрансферазы — 290 Ед/л, аминотрансферазы — 402 Ед/л; креатинкиназы — 732 Ед/л, тропонина I — 1,83 и натрийуретического пептида В-типа — до 12 139 пг/мл. После проведенной трансплантации состояние девочки улучшилось. Генетическое тестирование выявило мутацию в гене LAMP2.

Учитывая высокий риск жизнеугрожающих нарушений ритма, у пациентов с болезнью Данона проводится имплантация кардиодефибриллятора как первичная профилактика внезапной сердечной смерти. Вместе с тем многими исследователями продемонстрирована недостаточная эффективность дефибрилляции желудочков для купирования желудочковой тахикардии при стандартной (трансвенозной) имплантации электродов [3, 21].

В связи с чем предложено применение подкожных систем имплантации кардиодефибриллятора (S-ICD) для устранения залпов желудочковой тахикардии [21]. Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, имплантация кардиодефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти иногда недостаточно эффективна, в этих случаях трансплантация сердца является предпочтительным выбором [15, 20].

Учитывая единичные описания болезни Данона у девочек, предлагаем обзор клинического случая с ранним дебютом заболевания, с пресинкопальными и синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти.

Дарья З. (27.08.2002) находилась на обследовании в отделении детской кардиологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева. с диагнозом: I42.1 — Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Болезнь Данона ХСН ФК II: I45.6 — Синдром предвозбуждения желудочков (нодо-вентрикулярный тракт), состояние после инвазивного ЭФИ; I47.1 — Наджелудочковая тахикардия; I34.1 — Митральная недостаточность +3. Состояние после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (Medtronic Evera MRI S VR SureScan (PMZ622039S).

Жалобы: на быструю утомляемость, усталость, слабость, одышку при умеренных физических нагрузках. Пресинкопальные и однократное синкопальное состояние.

Ребенок от 2-й беременности. Наследственность не отягощена. Заболевание выявлено в возрасте 14 лет, когда при прохождении медицинского осмотра девочка упала в обморок. Впервые проведено ЭКГ, и выявлен феномен WPW, было рекомендовано дообследование. На ЭхоКГ признаки концентрической симметричной ГКМП (толщина МЖП до 21 мм, ЗСЛЖ до 22 мм). При суточном холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ) зарегистрирован постоянный феномен WPW, зафиксирован один залп неустойчивой суправентрикулярной тахикардии из 6-ти QRS комплексов с ЧСС до 150 уд/мин, при повторном ХМ выявлен залп суправентрикулярной тахикардии из 6-ти QRS комплексов с ЧСС до 180 уд/мин. Была рекомендована госпитализация в детское кардиологическое отделение НИКИ педиатрии. При обследовании в возрасте 16 лет на ЭКГ регистрируются признаки проведения по ДПЖС (широкий QRS (150–160 мс), интервал PQ 100). По данным ХМЭКГ также выявлены признаки преэкситации желудочков, зарегистрированы 2 эпизода ускоренного наджелудочкового ритма с ЧСС = 128 уд/мин продолжительностью 2–3 сек. По данным ЭхоКГ гипертрофическая концентри-

ческая обструктивная кардиомиопатия с поражением обоих желудочков, максимальной толщиной миокарда до 34 мм на уровне переднесептального и заднелатерального сегментов и наличием динамической обструкции в ВТЛЖ до 36 мм рт. ст. в покое и до 99 мм рт. ст. после нагрузки, в ВТПЖ 10 мм рт. ст. в покое. Диастолическая дисфункция по 2 типу. Проведено инвазивное ЭФИ: тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, выявлен нодо-вентрикулярный тракт.

Учитывая обструктивный характер кардиомиопатии, была назначена терапия бета-адреноблокаторами — метопролол 50 мг/сут (1,1 мг/кг/сут). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения градиента в выходном тракте левого желудочка (PG ВТЛЖ) в покое до 34 мм рт. ст., а после физической нагрузки до PG = 56 мм рт. ст. Была проведена стратификация факторов риска внезапной сердечной смерти. Выявлен только один фактор риска — экстремальная толщина, была продолжена терапия бета-адреноблокаторами. При динамическом наблюдении в течение года трижды отмечались пресинкопальные состояния. Они характеризовались постепенным началом, яркой вегетативной окраской (гипергидроз, головокружение, бледность), проходили самостоятельно.

Повторно была обследована через год в возрасте 17 лет. Объективно. Масса тела: 48 кг (перцентиль 3–10 %), длина: 155 см (перцентиль 3–10 %). Индекс массы тела: 19,98. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц нормальный, миопатического синдрома нет. Форма грудной клетки: правильная. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧСС лежа — 62 уд/мин. АД (прав. рука): 103/70 мм рт. ст. Границы соответствуют возрасту, тоны сердца: отчетливые, ритмичные. Выслушивается систолический шум. Живот: мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Симптомы желчного пузыря: отрицательные. Печень не увеличена. Глаза без патологии. Слух без патологии.

ЭКГ. Умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 57–65 уд/мин. ЭОС отклонение влево. Регистрируются признаки предвозбуждения желудочков (PQ 80–100 мс, QRS 120 мс), признаки перегрузки левого предсердия. Признаки субэндокардиальной ишемии: QT 420 мс, QTc 424 мс (рис. 1).

Холтеровское мониторирование сердечного ритма. ЧСС (дн.) — 74 уд/мин (норма 80–89), ЧСС (ночн.) — 60 уд/мин (норма 58–67). Синусовый ритм в течение суток, днем — умеренная брадикардия. Широкий QRS, интервал PQ 100–140 мс. Зарегистрированы 3 одиночные желудочковые

экстрасистолы различной морфологии, 2 коротких пароксизма наджелудочковой тахикардии с ЧСС 126–181 уд/мин (3 и 5 QRS). Паузы ритма до 1 436 мс — постэкстрасистолическая (норма < 1 750 мс). Интервал QTc средний — 465 мс (норма 400–450 мс).

ЭхоКГ. Правый желудочек: гипертрофирован, толщина свободной стенки ПЖ в диастолу 7 мм, в инфундибулярном отделе 8–9 мм. КДД ПЖ = 13 мм, Z-фактор = -1,84. Систолическая функция не изменена. Левый желудочек: уменьшен. КДД ЛЖ = 30 мм, Z-фактор = -3,77. ФВ (Teicholz) = 86 %, ФУ = 54 %. Диастолическая дисфункция обоих желудочков по рестриктивному типу. Межжелудочковая перегородка гипертрофирована (толщина МЖПд = 30 мм, Z-фактор = 7,29). Задняя стенка левого желудочка гипертрофирована (толщина ЗСЛЖд = 33 мм, Z-фактор = 8,06). Расчетное давление в легочной артерии 35 мм рт. ст. Митральный клапан: створки пролабируют, удлинены, передне-систолическое движение, митральная недостаточность/регургитация +2.5/+3. E = 0,93 м/с, A = 0,5 м/с, E/A = 1,86. Аортальный клапан: трехстворчатый. PG = 30 мм рт. ст. Регургитация 1+. PGs ПЖ/ПП 30 мм рт. ст. E = 0,57 м/с, A = 0,27 м/с, E/A = 2,11. Легочная артерия не изменена. Правое предсердие: V пр.п. = 29, индекс объема = 20,14. Левое предсердие (М-режим) — 34 мм, не расширено. Легочные вены без патологии. Неоднородность экоструктуры миокарда обоих желудочков с наличием распространенных зон усиления сигнала (рис. 3).

МРТ сердца с контрастированием. МР-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (в большей степени

по задне-перегородочномусегменту на базальном уровне), очагового (четко интрамиокардиального) и диффузного изменения миокарда ЛЖ, значимое увеличение внеклеточного объема (диффузный фиброз) практически по всем стенкам ЛЖ — 27–39 %, митральной недостаточности II степени, учитывая картину отсроченного накопления КВ и картирование миокарда ЛЖ, нельзя исключить болезнь накопления.

Эргоспирометрия. Мощность нагрузки — 50 Вт (1 Вт/кг). Выполненная работа — 50 МЕТ. ЧСС макс. — 91 Вт (49 %). Резерв ЧСС — 93 уд/мин. Снижено потребление кислорода на максимуме нагрузки O2 пик — 0,484 л/мин (27 %). VO2 пик — 10,1 мл/кг/мин. VO2 AP (V-slope) — 0,396 л/мин (22 %). Снижено потребление кислорода на AP VO2 AP — 8,3 мл/кг/мин (ниже критического порога 12 мл/мин/кг). O2-пульс (VO2/ЧСС) — 5,3 мл/уд/мин (54 %). VE/VCO2 slope — 22.92. EQ (VE/VO2) пик O2 — 20. SpO2 peak — 92 %. dVO2/dWR — 7,24 мл/мин/Вт. RER (VCO2/VO2) — 0,93 в норме. VE макс. — 5,3 л/мин (54 %). ЧД макс. — 22 л/мин (55 %). Дыхательный резерв (ДР) — 40 %. PetCO2 покоя — 33,2 мм рт. ст. (45,6). Толерантность к нагрузке: снижена (1 Вт/кг). Ответ ЧСС на нагрузку: снижен. Ответ АД на нагрузку: нормотонический. Дыхательный резерв (ДР) в норме. Сатурация крови в норме (снижение на нагрузке не более 4 %). PetCO2 покоя снижено (значение адекватно повышается на нагрузке). Частота дыхания на максимуме нагрузки в норме.

Пассивная ортостатическая проба (тилт-тест). В исходке: синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков с ЧСС ср. 66 уд/мин,

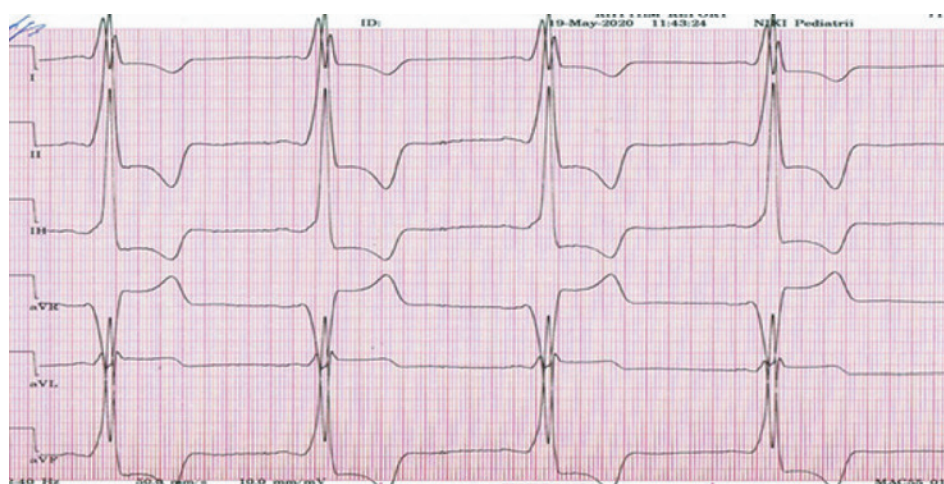


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ до имплантации ИКД

Умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 57–65 уд/мин. ЭОС отклонение влево. Регистрируются признаки предвозбуждения желудочков (PQ 80–100 мс QRS 120 мс). Признаки перегрузки левого предсердия. Признаки субэндокардиальной ишемии. QT 420 мс, QTc 424 мс.

ср. АД — 109/65 мм рт. ст. Ортогаст (15 мин): синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков (выраженные ST-T нарушения), ЧСС ср. 83 уд/мин, ср. АД — 108/72 мм рт. ст. После перевода в ортогаст регистрировались кратковременные эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт. ст. (клинически незначимые). На 16-й минуте ортогаста у ребенка отмечалось развитие предсинкопального состояния (слабость, потемнение в глазах, бледность кожного покрова), во время которого зарегистрировано выраженное снижение АД до 40/15 мм рт. ст. (без снижения ЧСС 68–78 уд/мин). После перевода

в клиноположение и вдыхания паров нашатырного спирта отмечалось постепенное улучшение самочувствия (в течение 3 минут сохранялась гипотония, 60–75/35–50 мм рт. ст.). Восстановление: синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков (выраженные ST-T нарушения), ЧСС ср. 65 уд/мин, АД ср. — 84/48 мм рт. ст. Частые одиночные наджелудочковые экстрасистолы, залп наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 118 уд/мин (их 6 к/ц) — клинически незначимые. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Проба положительная — вазодепрессорный вариант рефлекторного предсинкопального состояния.

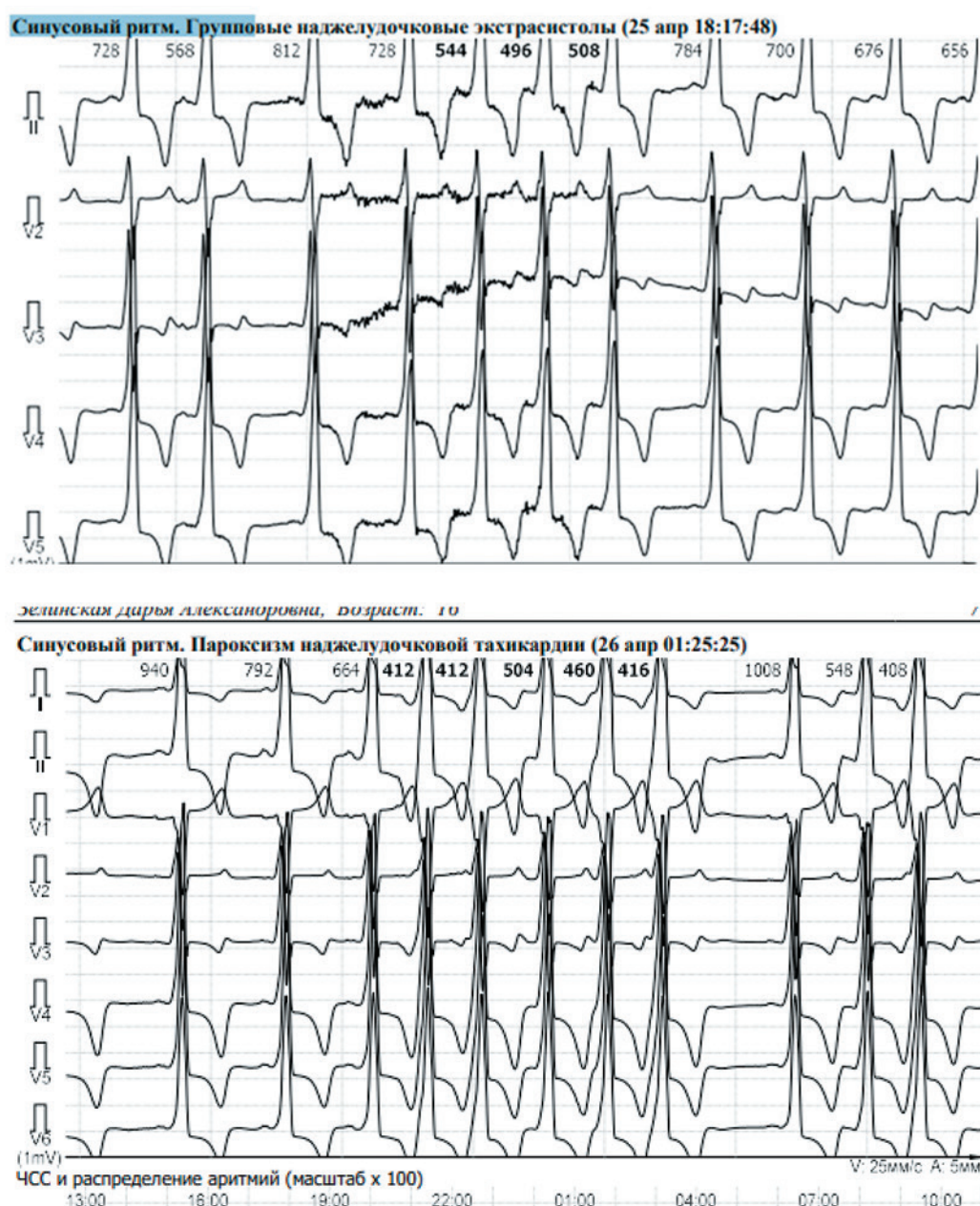


Рис. 2. Фрагменты ХМЭКГ. Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, групповые суправентрикулярные экстрасистолы

Лабораторное обследование. Общий анализ крови и мочи — без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, холестерин, триглицериды, креатинкина́за, щелочная фосфата́за, билирубин (общий, связанный, свободный), натрий, калий, кальций — без патологии. Натрийуретический пептид в пределах нормы. Повышение уровней аспаргин-трансферазы (АСТ) 122 МЕ/л (при норме до 40 МЕ/л); аланин-трансферазы (АЛТ) 450 МЕ/л (при норме до 45 МЕ/л), лактатдегидрогеназы, 1 267 Ед/л при норме до 450.

Учитывая предполагаемый метаболический характер КМП, стратификация риска внезапной сердечной смерти с помощью модели HCM-RISK-score не проводилась. Вместе с тем, учитывая экстремальную гипертрофию, диффузный фиброз левого желудочка (до 39 %) по данным МРТ, синкопальное/пресинкопальные состояния, а также неустойчивую суправентрикулярную тахикардию, которая может являться индуктором жизнеугро-

жающей аритмии, был предположен высокий риск внезапной сердечной смерти, в связи с чем больной рекомендовано проведение инвазивного ЭФИ и имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (эндокардиальный доступ): устройство Medtronic Evera MRI S VR SureScan (PMZ622039S). Желудочковый электрод с одной шоковой спиралью фиксирован в области верхушечной трети межжелудочковой перегородки. ИКД запрограммирован в режиме VVI с базовой частотой 40 имп/мин. Протоколом стимуляции Burst индуцирована устойчивая фибрилляция желудочков, купировать разрядом ИКД 20, 35 Дж не удалось. ФЖ купирована разрядом наружного дефибриллятора 250 Дж. Проведена замена электрода на электрод с двухшоковой спиралью Medtronic 6947. Электрод фиксирован в области средней трети МЖП. Протоколом стимуляции Burst индуцирована устойчивая ФЖ,

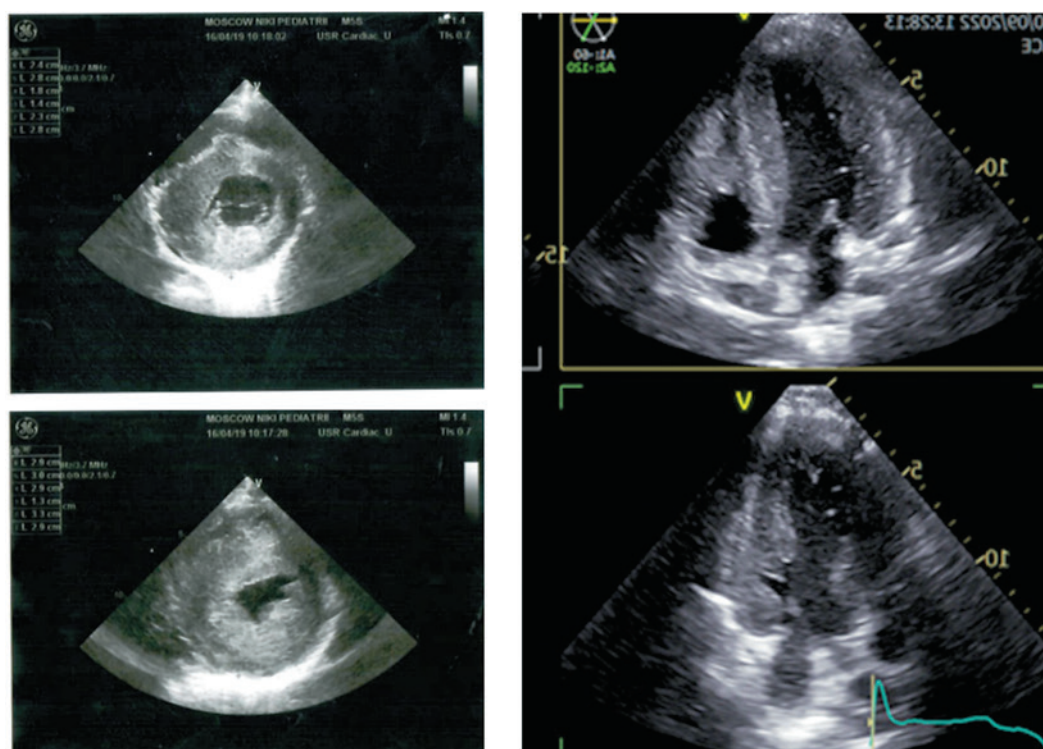


Рис. 3. ЭхоКГ по короткой оси. ЭхоКГ 4-камерная позиция

Гипертрофическая кардиомиопатия с поражением обоих желудочков, максимальной толщиной миокарда до 33 мм на уровне переднесептального и заднелатерального сегментов и наличием динамической обструкции в ВТЛЖ до 30 мм рт. ст. в покое и до 39 мм рт. ст. после нагрузки, в ВТПЖ до 8 мм рт. ст. Митральная недостаточность +3. Трикуспидальная недостаточность +1. Неоднородность эхоструктуры миокарда обоих желудочков с наличием распространенных зон усиления сигнала (фиброз). Дисфункция миокарда обоих желудочков по 2 типу. Глобальная систолическая функция миокарда не нарушена.

разряд 20 Дж — без эффекта, купирована разрядом ИКД 35 Дж.

При контрольном ХМЭКГ зарегистрирован пароксизм мономорфной желудочковой тахикардии с ЧСС 136 уд/мин продолжительностью 5 сек, в связи с чем доза бета-адреноблокатора метопролола увеличена до 125 мг/сут (2,6 мг/кг/сут), при контрольном ХМЭКГ желудочковых нарушений ритма не зарегистрировано.

Генетическое тестирование. Выявлен ранее описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 5 из 9 экзонов гена LAMP2, приводящий к приобретению преждевременного стоп-кодона. X:g.119581719G>A ENST00000434600.2: c.718C>T. Мутация верифицирована по Сэнгеру. У отца и матери мутаций не выявлено.

Продолжена терапия бета-адреноблокатором метопролол (1,5 мг/кг) 37,5 мг х 2 раза в день, с целью профилактики фиброзообразования назначен антагонист альдостероновых рецепторов спиронолактон (1 мг/кг) 50 мг в сутки.

При обследовании в динамике через год самочувствие удовлетворительное, синкопальных состояний, сердцебиений не было. Параметры ЭхоКГ без изменений. При контроле системы ИКД через 6 и 12 месяцев нарушений в работе не выявлено, желудочковых нарушений ритма и эпизодов срабатывания ИКД не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Данона является причиной тяжелой ГКМП, клинически характеризующейся экстремально выраженной гипертрофией миокарда, нарушениями сердечного ритма, высокой смертностью от нарушений сердечного ритма или прогрессирующей сердечной недостаточности. Данное наблюдение демонстрирует ранний дебют болезни Данона у девочки. Наследственность не отягощена, что затрудняло диагностику заболевания. Доминировали признаки ГКМП, отсутствовали миопатический синдром и когнитивные нарушения. На ЭКГ выявлен синдром преэкситации желудочков, короткие эпизоды (до 6 комплексов) суправентрикулярной непостоянной тахикардии при суточном мониторинге, однако приступы пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии отсутствовали. Результаты ЭФИ верифицировали нодо-вентрикулярный тракт, однако тахисистолические нарушения ритма не были индуцированы, в связи с этим радиочастотная абляция не проводилась. Основным клиническим проявлением заболевания являлись

пресинкопальные и синкопальные состояния. Они по своим клиническим проявлениям (постепенное начало, яркая вегетативная окраска) были более похожи на вазовагальные. Проведение тилт-теста позволило верифицировать вазодепрессорный характер синкопальных состояний. Вместе с тем не исключалась возможность последующего развития и кардиогенного/аритмогенного синкопального состояния. Данные ЭхоКГ выявили экстремальную гипертрофию миокарда, что увеличивало риск развития жизнеугрожающих аритмий. Для оценки степени риска аритмогенных событий была проведена магнитно-резонансная томография, выявившая распространенный фиброз, что увеличивало риск желудочковой тахикардии. В данном случае систолическая функция миокарда была не нарушена, по клиническим данным отмечались лишь умеренные признаки сердечной недостаточности II А класса, натрийуретический пептид в пределах нормы. Вместе с тем, результаты спироэргометрии продемонстрировали высокий риск прогрессирования сердечной недостаточности в дальнейшем (снижение толерантности к физической нагрузке, снижение потребления кислорода на максимуме нагрузки и на анаэробном пороге).

Учитывая высокий риск развития внезапной смерти (экстремальная гипертрофия, синкопальные состояния, распространенный фиброз), была проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Следует подчеркнуть, что купировать индуцированную устойчивую фибрилляцию желудочков удалось только кардиовертером-дефибриллятором с желудочковым электродом с двухшоковой спиралью, что обусловлено экстремальной гипертрофией миокарда.

Учитывая тот факт, что фенотипические проявления поражения сердца при болезни Данона имеют очень много сходных характеристик с первичной ГКМП на фоне мутации генов, кодирующих синтез белков саркомерного комплекса, необходимо проведение генетической диагностики. Показанием для проведения генетического обследования с определением мутации в гене LAMP2 является выраженная концентрическая гипертрофия миокарда, гигантский вольтаж QRS комплекса в сочетании с синдромом преэкситации желудочков и/или мышечной слабостью, изменениями в биохимических показателях [3, 5, 11]. Именно генетическое тестирование позволило в данном случае верифицировать диагноз «болезнь Данона». Учитывая отсутствие мутации у родителей, в данном случае имеет место возникновение мутации *de novo*.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014 /eurheartj/ehu284. www.escardio.org
2. Taylor MRG, Adler ED. 2020 Mar 5. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 3213461
3. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
4. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31: 51–57. DOI: 10.1212/wnl.31.1.51 Cite.
5. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011;13(6):563–8. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
6. Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2001;10: 1215–1220. DOI: 10.1093/hmg/10.11.1215 Full text links Cite.
7. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406: 906–910.
8. Rowland TJ, Sweet ME, Mestroni L, Taylor MR. Danon disease — dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. *J Cell Sci*. 2016 Jun 1;129(11):2135–43. DOI: 10.1242/jcs.184770/
9. Hashem SI, Murphy AN, Divakaruni AS, et al. Impaired mitophagy facilitates mitochondrial damage in Danon disease. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2017;108:86–94. DOI: 10.1016/j.jmcc.2017.05.007
10. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002;58(12):1773–8. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1773.
11. Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, et al. Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 Jun;46(4):303–322. DOI: 10.1111/nan.12587. Epub 2019 Nov 25.
12. Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1612–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546481.
13. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet*. 2012 Jul;57(7):407–10. DOI: 10.1038/jhg.2012.72. Epub 2012 Jun 14.
14. Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart*. 2004;90: 842–846. DOI: 10.1136/hrt.2003.029504.
15. Van Der Starre P, Deuse T, Pritts C, et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. *Muscle Nerve*. 2013 Jan;47(1):135–7. DOI: 10.1002/mus.23517.
16. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7:843–849. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105.
17. Maron BJ, Roberts WC, Ho CY, et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1194–1196. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.035.
18. Bertini E, Donati MA, Broda P, et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the LAMP-2 gene mutation. *Neuropediatrics*. 2005;36(5):309–313. DOI: 10.1055/s-2005-872844.
19. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;301(12):12 DOI: 10.1001/jama.2009.37153.
20. Hong KN, Battikha C, John S, et al. Cardiac transplantation in Danon disease. *J Card Fail*. 2022;28:664–669. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.11.007.
21. Zaki A, Zaidi A, Newman WG, Garratt CJ. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Sep;24(9):1051–3. DOI: 10.1111/jce.12142.
22. Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes *Int J Cardiol*. 2019 Jul 1;286:92–98. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
23. Lopez-Sainz A, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Alvarez A, et al. Clinical Findings and Prognosis of Danon Disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)*. 2019. PMID: 30108015
24. Fernández L, Casamayor Polo L, Bravo García-Morato M, et al. Molecular and histologic insights on early onset cardiomyopathy in Danon disease females. *Clin. Genet*. 2021 Mar;99(3):481–483. DOI: 10.1111/cge.

25. Hashem SI, Perry CN, Bauer M, et al. Brief Report: Oxidative Stress Mediates Cardiomyocyte Apoptosis in a Human Model of Danon Disease and Heart Failure. *Stem Cells*. 2015 Jul;33:2343–50. DOI: 10.1002/stem.2015.

26. Kim J, Parikh P, Mahboob M. Asymptomatic Young man with Danon disease *Nex Hert Inst* 2014;41(3):332–334. DOI: 10.14503/THIJ-13-3279.

27. Dougu N, Joho S, Shan L, et al. Novel LAMP-2 Mutation in a Family With Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 376–380. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0241.

28. Stack-Pyle TJ, Shah J, Stack L, Arcara V. Dilated Cardiomyopathy and Systolic Heart Failure in a Female Patient With Danon Disease *Cureus*. 2022 Oct 28;14(10):e30803. DOI: 10.7759/cureus.30803.

Информация об авторах:

Леонтьева Ирина Викторовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Исаева Юлия Сергеевна, врач детского кардиологического отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Термосесов Сергей Артурович, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Трофимова Татьяна Александровна, врач детского кардиологического отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Authors information:

Leontyeva Irina V., MD, Professor, Chief Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology of the NIKI Pediatrics after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov;

Isayeva Yulia S., doctor of the Pediatric Cardiology department of the NIKI Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov;

Thermosesov Sergey A., Head of the Department of Surgical Treatment of Complex cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation of the NIKI of Pediatrics after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov;

Trofimova Tatiana A., doctor of the Pediatric Cardiology department of the NIKI Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov.