

Болезнь Данона у детей: взгляд детского кардиолога

Л.А. Гандаева¹, Е.Н. Басаргина^{1,2}, О.П. Жарова¹, К.А. Зубкова¹, А.А. Пушков¹, В.Г. Каверина¹,
В.И. Барский¹, А.П. Фисенко¹, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Danon disease in children: view of a pediatric cardiologist

L.A. Gandaeva¹, E.N. Basargina^{1,2}, O.P. Zharova¹, K.A. Zubkova¹, A.A. Pushkov¹, V.G. Kaverina¹,
V.I. Barsky¹, A.P. Fisenko¹, K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²Filatov Clinical Institute of Children's Health of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Болезнь Данона — редкое наследственное заболевание с преимущественным поражением сердца и скелетной мускулатуры. Болезнь Данона относится к лизосомным болезням накопления, имеет тяжелое, прогрессирующее течение и нередко приводит к раннему летальному исходу. Основной причиной болезни Данона служат мутации в гене *LAMP2*, расположенного в хромосомной области Xq24–q25. Тип наследования болезни Данона — X-сцепленный доминантный, у женщин наблюдается более мягкий фенотип с поражением сердца в старшем возрасте. Впервые заболевание было описано у мальчиков с кардиомиопатиями, тяжелым поражением мышц и умственной отсталостью. В статье представлен обзор современных представлений о болезни Данон и клинические наблюдения отделения кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, где с 2014 по 2020 г. под наблюдением находились 5 пациентов мужского пола, средний возраст постановки диагноза 13,2 года. При лабораторном обследовании у 3 больных отмечалось значительное повышение маркера сердечной недостаточности (NT-proBNP) — более 5 тыс. пг/мл, у 4 — повышение внутриклеточных ферментов более 2,5 норм. На электрокардиограмме у всех пациентов зарегистрирован феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта. При эхокардиографии у 1 ребенка отмечено редкое сочетание гипертрофии миокарда и зон некомпактного миокарда левого желудочка. У 2 пациентов имелось сочетание гипертрофического и дилатационного фенотипов со снижением фракции выброса по данным эхокардиографии и выраженного фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца, что клинически проявлялось рефрактерной к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточностью и потребовало направления пациентов на трансплантацию сердца.

Ключевые слова: дети, болезнь Данон, *LAMP2*, кардиомиопатия, дилатационный фенотип, гипертрофический фенотип.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Зубкова К.А., Пушков А.А., Каверина В.Г., Барский В.И., Фисенко А.П., Савостьянов К.В. Болезнь Данона у детей: взгляд детского кардиолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(3): 110–117. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–110–117

Danon disease is a rare hereditary disease with predominant damage to the heart and skeletal muscles. Danon disease is referred to lysosomal storage disorders with severe, progressive course and it often leads to an early mortality. The main cause of Danon disease is the mutations in the *LAMP2* gene in the Xq24–q25 chromosome region. Danon disease has X-linked dominant nature of inheritance; women have a milder phenotype with older heart damage. For the first time the disease was described in boys with cardiomyopathy, severe skeletal myopathy and intellectual deficiency. The article presents up-to-date review on Danon disease and case reports of the cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health, where 5 male patients were observed from 2014 to 2020, and the average age at diagnosis — 13,2 years. During the lab examination three patients demonstrated a significant increase of the heart failure marker (NT-proBNP) — more than 5 thousand pg/ml, the intracellular enzymes was more than 2,5 norms in 4 patients. The Wolff–Parkinson–White phenomenon is recorded in all patients on the ECG. Echocardiography in one patient showed a rare combination of myocardial hypertrophy and non-compact left ventricular myocardium. 2 patients had a combination of hypertrophic and dilated phenotypes with a reduced ejection fraction on Echo and severe myocardial fibrosis on MRI of the heart, which clinically manifested with chronic heart failure refractory to drug therapy, which required heart transplantation.

Key words: children, Danone disease, *LAMP2*, cardiomyopathy, dilated phenotype, hypertrophic phenotype.

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zharova O.P., Zubkova K.A., Pushkov A.A., Kaverina V.G., Barsky V.I., Fisenko A.P., Savostyanov K.V. Danon disease in children: view of a pediatric cardiologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66(3): 110–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–110–117

Болезнь Данона — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие отложения гликогена в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры в результате нарушения функции лизосомассоциированного мембранного протеина 2-го типа (*LAMP2*) [1].

Ген *LAMP2* состоит из 9 экзонов, кодирующих 3 изоформы белка *LAMP2*: 2A, 2B, 2C. Основ-

ным патогенетическим фактором болезни Данона является изоформа *LAMP2B*, которая экспрессируется в скелетных мышцах и миокарде [2, 3]. Большинство мутаций гена *LAMP2* затрагивают все 3 изоформы, однако только для изоформы *LAMP2B* зарегистрированы изоформспецифические мутации гена *LAMP2*: c.1097_1098del, c.1137_1140delinsTATAGCTGGTCCCAAT, c.1150G>C,

с.1201A>G и с.1204A>T [4]. В настоящее время в базе данных HGMD содержатся 83 патогенных варианта гена *LAMP2*, описанные у пациентов с болезнью Данона [5].

Согласно данным R.S. D'souza и соавт. [6], при молекулярно-генетическом обследовании 68 пациентов с болезнью Данона выявлено следующее: у 21 пациента (13 мужчин и 8 женщин) нонсенс-мутации, у 20 (12 мужчин и 8 женщин) — мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, у 19 (12 мужчин и 7 женщин) — мутации, оказывающие влияние на сплайсинг. Крупные делеции и дупликации отмечены у 7 и миссенс-мутации — у 5 мужчин. Практически все мутации выявлены *de novo*, при этом наиболее частая мутация — патогенный вариант с.928G>A, приводящий к скипингу экзона 7 [6].

При сопоставлении клинических проявлений и молекулярно-генетических данных у 68 пациентов с мутациями гена *LAMP2* установлено, что у лиц с мутациями, вызывающими преждевременную терминацию трансляции, а также с крупными делециями заболевание протекает значительно тяжелее, чем у больных с миссенс-мутациями. Самый ранний возраст появления симптомов наблюдался у пациентов с нонсенс-мутациями, мутациями сдвига рамки считывания и крупными делециями/дуплика-

циями соответственно: у мужчин $13,5 \pm 4,9$, $12,1 \pm 8,4$ и $12,3 \pm 7,5$ года, у женщин $29,9 \pm 10,0$ и $21,6 \pm 11,9$ года (нет данных о возрастных особенностях дебюта у женщин с крупными делециями/дупликациями). Мутации сплайсинга приводили к более позднему появлению симптомов у мужчин и женщин: $15,4 \pm 8,1$ ($p=0,31$) и $37,3 \pm 12,3$ года ($p=0,059$) соответственно. При миссенс-мутациях показан самый поздний возраст дебюта заболевания у мужчин: $47,6 \pm 19,1$ года ($p=0,015$) [6].

Классическое представление о болезни Данона включает клиническую триаду: кардиомиопатия, скелетная миопатия и интеллектуальная недостаточность. При этом могут вовлекаться другие органы и системы: печень, легкие, орган зрения [6–8]. Кардиомиопатия развивается у мужчин с преимущественным формированием гипертрофического фенотипа, тогда как у женщин чаще формируется дилатационный фенотип [9].

У мужчин заболевание манифестирует раньше и протекает тяжелее, чем у женщин. Самый ранний возраст дебюта болезни Данона описан у мальчика 4 мес жизни: мышечная гипотония, кардиомегалия, гипертрофия миокарда с обструкцией (градиент 90 мм рт.ст.) и проявлениями сердечной недостаточности (потливость, тахипноэ, одышка и тахикардия). В возрасте 4 лет появился когнитивный дефицит, дебютировал синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта [10].

Кардиомиопатия при болезни Данона обычно манифестирует гипертрофическим фенотипом с сохранной фракцией выброса и нормальными полостями сердца [11]. Однако в динамике полости сердца расширяются, снижается глобальная и локальная сократимость [12]. В зависимости от выраженности заболевания толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка могут достигать колоссальных размеров. Трансплантация сердца неизбежна для большинства пациентов мужского пола с болезнью Данона во второй декаде жизни [13]. По данным литературы, средний возраст первых симптомов, трансплантации сердца и летального исхода составляет 12,1, 17,9 и 19,0 года у мужчин и 27,9, 33,7 и 34,6 года у женщин соответственно [14].

При электрокардиографии у пациентов с болезнью Данона в 69% случаев отмечается синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта), что статистически значимо чаще, чем при идиопатической или семейной гипертрофической кардиомиопатии. В связи с этим ряд авторов признают синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта убедительным критерием болезни Данона [15]. При магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием выявляются участки фиброза вследствие более медленного вымывания контрастного вещества [16–18].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-0890-7849
e-mail: gandaeva@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0144-2885
Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

Жарова Ольга Павловна — мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4221-8406

Зубкова Кира Алексеевна — клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-3534-8539

Пушков Александр Алексеевич — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6648-2063

Каверина Валентина Геннадьевна — мл. науч. сотр., врач-педиатр Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-7784-2837

Барский Владимир Ильич — к.м.н., науч. сотр., врач рентгенолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-1267-1517

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., дир. Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8586-7946

Савостьянов Кирилл Викторович — к.б.н., рук. центра фундаментальных исследований в педиатрии, зав. лабораторией молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4885-4171
119296 Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Для болезни Данона характерно поражение скелетной мускулатуры, чаще вовлечены проксимальные отделы мышц верхних и нижних конечностей, шеи [19]. У пациентов наблюдается диффузная мышечная гипотония и снижение мышечной силы на $60 \pm 5\%$ по сравнению со здоровой контрольной группой [20].

У пациентов с болезнью Данона отмечаются трудности в обучении, нарушение памяти, когнитивный дефицит. Снижение зрения и вовлечение сетчатки в виде потери пигмента в пигментном эпителии описаны у 69% больных мужчин [21].

Результаты лабораторных исследований при болезни Данона отражают повреждение миоцитов, что характеризуется повышением в крови уровня тропонина I, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатининфосфокиназы (КФК), фракции МБ креатининфосфокиназы (КФК-МБ). Тяжесть сердечной недостаточности коррелирует с увеличением концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Синтетическая функция печени обычно остается нормальной, о гепатомегалии сообщается в 35% случаев [22].

В связи с существенным разнообразием клинических особенностей молекулярно-генетическое обследование становится в настоящее время ключевым диагностическим критерием болезни Данон [23].

Приводим собственные клинические наблюдения.

За период с 2014 по 2020 г. в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ у 5 пациентов мужского пола в возрасте от 7 до 16 лет диагностирована болезнь Данона. На момент поступления в отделение клиническая картина варьировала от бессимптомного течения до трансформации гипертрофического фенотипа в дилатационный с формированием хронической сердечной недостаточности с угрожающими жизни нарушениями ритма сердца. У 2 пациентов наследственность была отягощена по женской линии (у мамы и у бабушки проба́нда), что проявлялось нарушениями ритма сердца. У детей были жалобы на утомляемость при физической нагрузке, приступы мышечной слабости, боли в ногах, в 2 случаях — приступы учащенного сердцебиения. В таблице представлена сводная характеристика основных клинических и лабораторно-инструментальных данных, а также приведены результаты молекулярно-генетического исследования.

До поступления в кардиологическое отделение 4 детей наблюдались кардиологом по поводу гипертрофической кардиомиопатии, 1 пациент — гастроэнтерологом с диагнозом «аутоиммунный гепатит» и получал терапию цитостатиками и глюкокортикостероидами. У пациента №4 в дебюте заболевания наблюдались судорожный синдром, апноэ, задержка моторного развития; у 4 пациентов — когнитивный

дефицит разной степени выраженности и у всех — нарушение зрения (миопия, астигматизм).

При осмотре у всех пациентов отмечены мышечная гипотония и снижение силы мышц, у 3 мальчиков границы сердца были расширены, определялся «сердечный горб». Наблюдалась брадикардия, у 2 детей — нарушения ритма сердца (пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии). В одном случае выявлена гепатоспленомегалия.

В биохимическом анализе крови у всех пациентов регистрировалась повышенная активность внутриклеточных ферментов. Повышение уровня NT-proBNP в крови отмечено у всех детей, кроме пациента №2. По данным электрокардиографии, во всех случаях выявлен феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта, у 2 пациентов на фоне брадикардии — желудочковая аритмия градации 4–5 по Lown. Пациенту №4 неоднократно осуществлялась радиочастотная абляция без эффекта, по результатам биопсии миокарда был выставлен диагноз «болезнь Помпе».

По данным эхокардиографии, у всех больных имелась гипертрофия миокарда левого желудочка, у 2 — бивентрикулярная гипертрофия, у 1 — сочетание гипертрофии с некомпактным миокардом. Смешанный фенотип (гипертрофический + дилатационный) со снижением сократительной способности миокарда отмечен у 2 пациентов старшего возраста (15 лет 5 мес и 16 лет). По данным магнитно-резонансной томографии у 2 детей с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности отмечены фиброзные изменения, в объеме 50–80% гипертрофированного миокарда, у 2 эти изменения были минимальны, а у ребенка 7 лет, поступившего в дебюте заболевания, фиброзных изменений не выявлено.

С учетом данных анамнеза, сочетания клинических критериев (мужской пол, кардиомиопатия как гипертрофического, так и смешанного фенотипа, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, брадикардия, когнитивный дефицит), лабораторных изменений (синдром цитолиза, высокий уровень NT-proBNP) у всех детей было предположено заболевание из группы болезней накопления. По результатам молекулярно-генетического исследования у всех пациентов выявлены мутации в гене *LAMP2*.

Приводим описание клинического случая (пациент №1). Мальчик 15 лет 5 мес госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» впервые с жалобами на снижение толерантности к нагрузке, учащенное сердцебиение, повышенную потливость. Родословная по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощена. Ранний анамнез без особенностей. При осмотре в отделении отмечались выбухание области сердца, расширение границ сердца, аритмичные тоны, мышечная дистония.

Таблица Данные клинической картины, лабораторно-инструментальные показатели и результаты молекулярно-генетического исследования 5 пациентов с болезнью Данона

Table Clinical presentation, lab, molecular-genetic tests and instrumental examinations of the 5 patients with Danon disease

Признаки	Пациент №1 (15 лет)	Пациент №2 (7 лет)	Пациент №3 (8 лет)	Пациент №4 (16 лет)	Пациент №5 (11 лет)
Клинические данные					
Возраст появления жалоб, годы	12	7	3	1	9
Возраст постановки диагноза	15 лет 5 мес	7 лет 6 мес	7 лет	16 лет 1 мес	11 лет
Отягощенная по заболеваниям сердца наследственность	—	+	—	+	—
Когнитивная недостаточность	—	+	+	+	+
Патология органа зрения	+	+	+	+	+
Лабораторные данные:					
NT-proBNP, пг/мл, (норма <62)	6324	98,27	Нет реагента	6141	4948
КФК-МБ, нг/мл, (норма <5,2)	8,4	1,7	Нет реагента	Нет реагента	4,2
КФК, ед/л (норма 25–194)	112	537	788	945	1029
ЛДГ, ед/л, (норма 91–225)	471	666	952	753	785
АсАТ, ед/л, (норма <42)	58,7	180,5	289	245	286,8
АлАТ, ед/л, (норма <40)	23,9	143,6	261	184	198,7
Электрокардиография:					
постоянный WPW	+	+	+	+	+
НРС	+	—	—	+	—
Эхокардиография:					
КДР ЛЖ, Z-score	3,6	0,79	–2,4	6,3	–2,6
МЖП, Z-score	8, соотношение компактного и некомпактного слоя 2,8	3,3	12,4	12,5	10,58
ЗСЛЖ, Z-score	6	5,5	12,2	5,2	8,9
Обструкция ВОЛЖ	—	—	—	—	—
ФВ ЛЖ, %	31–40	80	92	20	72
Рентгенография органов грудной клетки обзорная					
КТИ, %	62	58	72	69	55
МРТ сердца с внутривенным контрастированием					
Фиброз, %	80	—	Минимально	50	Минимально
Молекулярно-генетическое исследование					
Нуклеотидный вариант	c.928G>A	c.2T>C	c.733C>T	c.893_923del	c.889_891del
Аминокислотный вариант	p.(V310I)	p.?	p.(Q245*)	p.(E298Afs*38)	p.K297del
Оценка варианта	Патогенный [7]	Патогенный*	Патогенный*	Патогенный*	Вероятно патогенный*
Исход заболевания, возраст					
Исход заболевания, возраст	Летальный, 15 лет 10 мес	Продолжено наблюдение	Трансплантация сердца в возрасте 14 лет	Летальный, 16 лет 8 мес	Продолжено наблюдение

Примечание. КФК-МБ — фракция МВ креатинфосфокиназы; КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АлАТ — аланин-аминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; WPW — феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта; НРС — нарушения ритма сердца; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ВОЛЖ — выводной отдел левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КТИ — кардиоторакальный индекс. *В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК [24].

При электрокардиографии (рис. 1) выявлены полная блокада правой ножки и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда обоих желудочков; парциальный синдром преждевременного возбуждения желудочков; 2510 эктопических желудочковых комплекса, пробежка желудочковой тахикардии из 3 кардиоциклов с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 147–197 уд/мин, 103 парные экстрасистолы, 27 пароксизмов предсердной тахикардии от 3 до 10 комплексов с ЧСС от 93 до 160 уд/мин. По данным эхокардиографии (рис. 2) расширение камер сердца (Z-score: левое предсердие 3,5, правое предсердие 4,5, левый желудочек 3,6), снижение фракции выброса левого желудочка (27% по Симпсону), бивентрикулярная гипертрофия (передняя стенка правого желудочка 12 мм, межжелудочковая перегородка Z-score 8, зад-

няя стенка левого желудочка Z-score 6), зона некомпактного миокарда в медиальном сегменте левого желудочка (коэффициент 2,8).

Данные магнитно-резонансной томографии сердца представлены на рис. 3 и 4. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня NT-proBNP (6324 пг/мл при норме 63 пг/мл), КФК-МФ (8,4 нг/мл при норме 5,2 нг/мл) и ЛДГ (471 ед/л при норме 91–225 ед/л).

Методом массового параллельного секвенирования были исследованы таргетные области 408 генов, включенных в кардиологическую панель, разработанную нами для диагностики синдромальных и несиндромальных форм кардиомиопатий и различных нарушений ритма сердца [23]. В экзоне 7 гена *LAMP2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант с.928G>A в гемизиготном состоянии, приводящий к аминок-

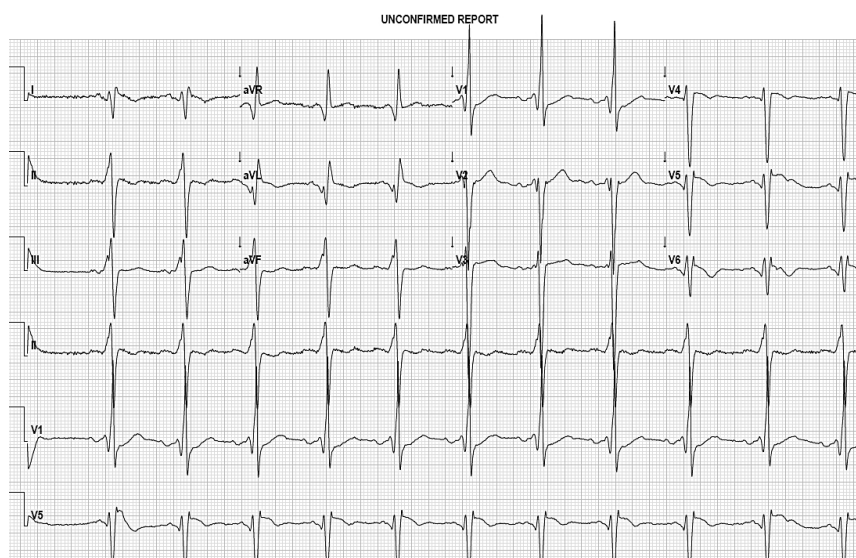


Рис. 1. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 68–71 уд/мин, PQ до 160 мс, QTc 538 мс, дельта-волна (красные стрелки).

Fig. 1. ECG: sinus rhythm, 68–71 beats per min, PQ up to 160 mc QTc 538mc, delta-wave (red arrows).

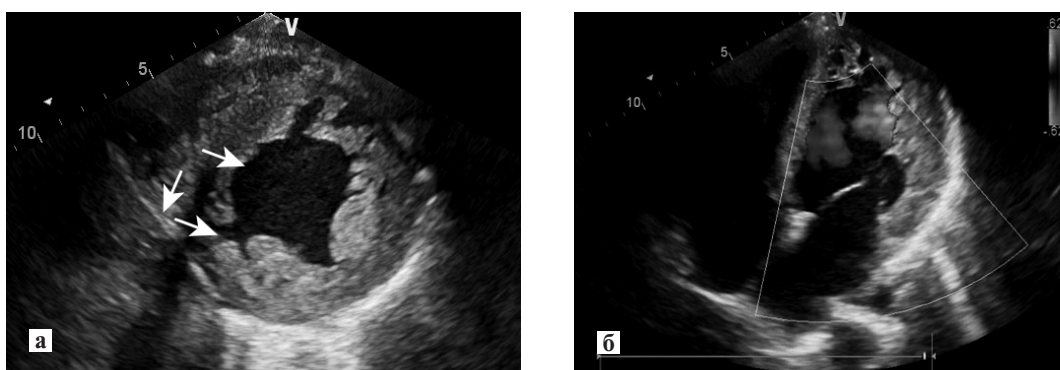


Рис. 2. Эхокардиограмма: проекция короткой оси левого желудочка (а) и четырехкамерная позиция (б). Визуализируются лакуны практически на всех стенках левого желудочка (красные стрелки), а также неоднородность структуры миокарда и утолщение задней стенки левого желудочка.

Fig. 2. Echocardiography: short axis view of left ventricle (a) and long axis four-chamber view (b). Lacunas are visualized on almost all left ventricle walls (red arrows), as well as inhomogeneous myocardial structure and thickening of the posterior wall of left ventricle.

кислотному варианту p.V310I. Нуклеотидный вариант описан ранее у пациентов с болезнью Данона [9]. Ребенок направлен на трансплантацию сердца.

Обсуждение

Болезнь Данона относится к наиболее часто диагностируемым болезням обмена, ассоциированным с гипертрофической кардиомиопатией. Диагностическая сложность обусловлена вариабельностью клинической картины, отсутствием четких лабораторно-инструментальных критериев, а также низкой информированностью по данной нозологии детских кардиологов и педиатров.

Представленные клинические примеры демонстрируют долгий «путь» к диагнозу, притом что дети наблюдались специалистами. Трудно определить время дебюта болезни, так как она длительно течет бессимптомно. Врачи, ориентируясь на активные жалобы пациента, диагностируют либо кардиомиопатию, либо гепатит. Пациенту №4 кардиологом был установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии и синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, имелось неоднократное безуспешное хирургическое лечение аритмии. Клинический случай пациента №3 демонстрирует вариант поздней постановки диагноза с длительным наблюдением гастроэнтерологом в связи с синдромом цитолиза, гепатоспленомегалией и фиброзом печени, что было расценено как аутоиммунный гепатит с неэффективным лечением глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Опираясь на данные литературы и собственный опыт, хотим отметить, что время постановки диагноза нередко совпадает с периодом, когда у детей наблюдается быстро прогрессирующее ухудшение состояния. Так, у всех детей с момента наблюдения кардиологом диагностирован гипертрофический фенотип кардиомиопатии, однако в динамике, к моменту постановки диагноза болезни Данона (пациенты №1 и №4), сформировалась тяжелая хроническая сердечная недостаточность на фоне нарастающей дилатации камер сердца и снижения фракции выброса левого желудочка, с угрожающими жизни нарушениями ритма сердца и фиброзной трансформацией. Прогрессирующее нарушение гемодинамики именно у этих двух пациентов сопровождалось значительным повышением уровня NT-proBNP, определяя тяжесть состояния и исход заболевания. У обоих подростков не получено положительного ответа на медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности, в том числе на антиаритмическую терапию. Оба мальчика направлены на трансплантацию сердца, которая не состоялась в связи с внезапной смертью в период нахождения в листе ожидания.

Анализ молекулярных данных показал, что у 4 из 5 пациентов мутации не были описаны ранее, что может указывать на низкий уровень генетической

диагностики болезни Данона. У пациентов №2, №3 и №4 с ранним дебютом заболевания (7 лет, 3 года и 1 год соответственно) и гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии без обструкции выводного отдела левого желудочка выявлены мутации, приводящие к потере стартового кодона, преждевременной терминации трансляции и делеции аминокислоты соответственно.

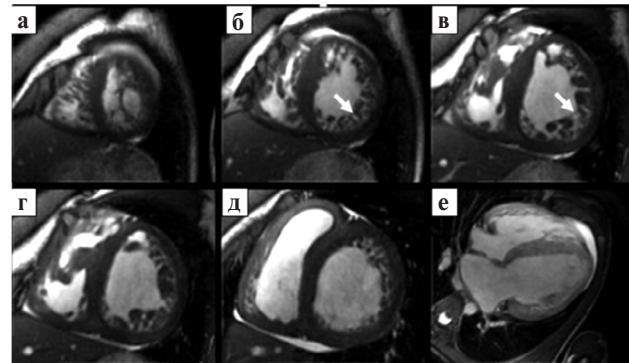


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием.

а–д — кинорежим на разных уровнях, короткая ось; е — кинорежим, четырехкамерная проекция. Определяется гипертрофия миокарда левого желудочка и некомпактный миокард левого желудочка. Стрелки — некомпактный миокард.

Fig. 3. Heart MRI with intravenous contrast administration. а–д — images at different levels, short axis, е — four-chamber view. There are determined myocardial hypertrophy of left ventricle and noncompaction left ventricle. Arrows — noncompaction myocardium of left ventricle.

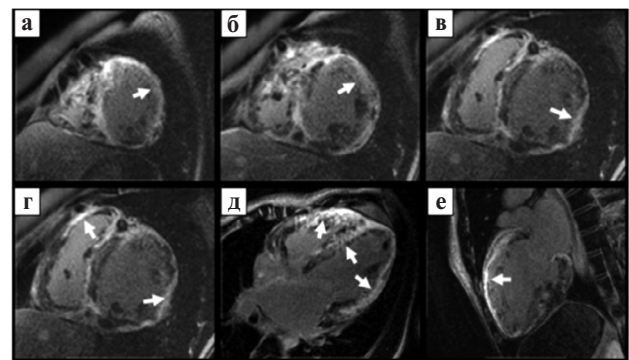


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием.

а–г — отсроченное контрастирование на разных уровнях, короткая ось; д — отсроченное контрастирование, четырехкамерная проекция; е — отсроченное контрастирование, двухкамерная проекция. Определяются протяженные участки гиперинтенсивного («белого») сигнала в миокарде левого и правого желудочков, расположенные трансмурально и хаотично — структурные изменения — стрелки.

Fig. 4. Heart MRI with intravenous contrast. а–г — late contrast enhancement at different levels, short axis; д — late contrast enhancement, four-chamber view; е — delayed contrasting, two-chamber projection. The prolong regions of hyperintensive (“white”) signal in myocardium of left and right ventricles localizing transmural and disorderly — structural changes (arrows) are identified.

Дифференциальная диагностика болезни Данона проводится с другими наследственными заболеваниями, протекающими с поражением скелетной мускулатуры, кардиомиопатиями, нарушением когнитивных функций. Это прежде всего болезнь Помпе, гликогенассоциированная кардиомиопатия, вызванная мутациями в гене *PRKAG2* (синдром *PRKAG2*), структурные миопатии и мышечные дистрофии, протекающие с кардиомиопатией.

Специфическая терапия болезни Данона в настоящее время не разработана. Лечение направлено на купирование проявлений сердечной недостаточности и предупреждение угрожающих жизни аритмий, компенсирование мышечной слабости и когнитивных нарушений путем сочетания оптимальной медикаментозной терапии, своевременной имплантации кардиовертера-дефибриллятора, проведения трансплантации сердца и реабилитационных мероприятий [19]. Профилактикой болезни Данона служит медико-генетическое консультирование семей, отягощенных случаями этого заболевания с возможным проведением дородовой и преемплаци-

тационной диагностики у пораженных членов семьи, а также бессимптомных носителей.

Заключение

Болезнь Данона сложное с точки зрения диагностики заболевание, не имеющее четких лабораторно-инструментальных критериев и выявляющееся зачастую случайно, в том числе врачами смежных специальностей, что требует в первую очередь настоятельности педиатров и детских кардиологов.

Наиболее тяжело данное заболевание протекает у лиц мужского пола, поэтому при сочетании гипертрофической кардиомиопатии с синдромом предвзбуждения на электрокардиограмме и увеличением концентрации внутриклеточных ферментов, особенно у мальчиков и мужчин молодого возраста, всегда следует проводить дифференциальную диагностику болезни Данона, что реализуется путем молекулярно-генетического исследования. Кроме того, генетическое исследование позволяет прогнозировать течение болезни Данона и осуществлять медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011; 13(6): 563–568. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795
2. Endo Y., Furuta A., Nishino I. Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency. *Acta Neuropathol* 2015; 129(3): 391–398. DOI: 10.1007/s00401-015-1385-4.
3. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(3): 26–30. [Leontyeva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 26–30. (In Russ.)]
4. Rowland T.J., Sweet M.E., Mestroni L., Taylor M.R.G. Danon disease – dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. *J Cell Sci* 2016; 129: 2135–2143. DOI:10.1242/jcs.184770.
5. Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> Ссылка активна активна на 05.04.2021.
6. D'souza R.S., Levandowski C., Slavov D., Graw S.L., Allen L.A., Adler E. et al. Danon Disease: Clinical Features, Evaluation, and Management. *Circ Heart Fail* 2014; 7(5): 843–849. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105.
7. Nishino I., Fu J., Tanji K., Yamada T., Shimojo S., Koori T. et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *J Nature* 2000; 24; 406(6798): 906–10. DOI: 10.1038/35022604
8. Danon M.J., Oh S.J., DiMauro S., Manaligod J.R., Eastwood A., Naidu S., Schliselfeld L.H. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31(1): 51–7. DOI: 10.1212/wnl.31.1.51.
9. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(24): 2761–2796. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e230
10. Bertini E., Donati M.A., Broda P., Cassandrini D., Petrini S., Dionisi-Vici C. et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the same LAMP-2 gene mutation. *Neuropediatrics* 2005; 36(5): 309–13. DOI: 10.1055/s-2005-872844.
11. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson W.H. Jr., Saul J.P., Perez Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
12. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., Austin E.D., Dipchand A.I., Everitt M.D. et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140(1): e9–e68. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000682.
13. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K., Oh S.J., Takahashi M., Mora M. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58(12): 1773–8. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1773
14. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M., Haas T.S., Spirito P., Wright G.B. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301(12): 1253–9. DOI: 10.1001/jama.2009.371.
15. Marriott H.J. Electrocardiographic abnormalities, conduction disorders and arrhythmias in primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 99–114. DOI: 10.1016/S0033-0620(64)80013-X.
16. Nucifora G., Miani D., Piccoli G., Proclemer A. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Danon Disease. *Cardiology* 2012; 121(1): 27–30. DOI: 10.1159/000336448.
17. Dara B.S., Rusconi P.G., Fishman J.E. Danon disease: characteristic late gadolinium enhancement pattern on cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiol Young* 2011; 21(06): 707–709. DOI: 10.1017/s1047951111000564.
18. Rigolli M., Kahn A., Brambatti M., Contijoch F., Adler E. Cardiomyopathy characterization and risk stratification by cardiac magnetic resonance in danon disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (11 Supplement 1): 1681. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)32308-1

19. Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А. Лизосом-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия (болезнь Данона) у двух сибсов. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(4): 75–82. [Leontyeva I.V., Tsaregorodtsev D.A. Lysosome-associated hypertrophic cardiomyopathy (Danon's disease) in two siblings. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 75–81. (In Russ.)]
20. Stevens-Lapsley J.E., Kramer L.R., Balter J.E., Jirikowic J., Boucek D., Taylor M. Functional performance and muscle strength phenotypes in men and women with Danon disease. Muscle Nerve 2010; 42(6): 908–14. DOI: 10.1002/mus.21811
21. Charron P., Villard E., Sébillon P., Laforêt P., Maisonneuve T., Duboscq-Bidot L. et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart 2004; 90(8): 842–846. DOI: 10.1136/hrt.2003.029504
22. Schorderet D.F., Cottet S., Loblitz J.A., Borruat F.X., Balmer A., Munier F.L. Retinopathy in Danon disease. Arch Ophthalmol 2007; 125(2): 231–6. DOI: 10.1001/archophth.125.2.231
23. Bui Q.M., Brambatti M., Escobedo V., Nguyen N., Covarrubias E., Teng D. et al. Longitudinal echocardiographic findings of Danon disease: insights from a global registry. JACC 2019; 73(9): 983. DOI: 10.1016/S0735-1097(19)31590-6
24. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019; 18(2): 3–23. [Ryzhkova O.P., Cardimon O.L., Prokhorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. Guidelines for the Interpretation of Human DNA Sequence Data Obtained by Mass Parallel Sequencing Methods (edition 2018, version 2). Meditsinskaya genetika 2019; 18(2): 3–23. (In Russ.)] DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Поступила: 28.08.20

Received on: 2020.08.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of financial support and conflict of interest which should be reported.