

Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при поздней форме болезни Помпе

И.В. Леонтьева, Ю.С. Исаева, И.М. Миклашевич, С.А. Термосесов

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Cardiovascular system damage in the late-onset Pompe disease

I.V. Leontieva, Yu.S. Isaeva, I.M. Miklashevich, S.A. Thermosesov

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

В статье представлен клинический случай метаболической гипертрофической кардиомиопатии у пациента с поздней формой болезни Помпе, иллюстрирующий сложности дифференциально-диагностического поиска причины заболевания. Освещены клинические, лабораторные и генетические аспекты диагностики болезни Помпе. Обсуждаются особенности лабораторной диагностики, сложный путь к правильному диагнозу и назначению ферментозамещающей терапии. Большое внимание уделено клинической симптоматике заболевания — наиболее значимо поражение сердечно-сосудистой системы, отсутствует поражение опорно-двигательного аппарата. Клиническая картина поздней формы болезни Помпе представлена особенностями нарушения ритма сердца и проводимости: синдром предвозбуждения желудочков (множественные дополнительные предсердно-желудочковые сообщения), неустойчивая желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия, синдром слабости синусового узла. Рассмотрены подходы к профилактике внезапной сердечной смерти: пациенту проведено хирургическое лечение: радиочастотная абляция, имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Начата патогенетическая терапия болезни Помпе.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, поздняя форма болезни помпе, аритмии.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Исаева Ю.С., Миклашевич И.М., Термосесов С.А. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при поздней форме болезни Помпе. Росвестн перинатологии и педиатрии 2023; 68:(3): 83–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-83-91

The article presents a clinical case of metabolic hypertrophic cardiomyopathy against the background of a late-onset form of Pompe disease, illustrating the difficulties of differential diagnostic search for the cause of the disease. The clinical, laboratory and genetic aspects of the diagnosis of Pompe disease are highlighted. The features of laboratory diagnostics, the difficult path to the correct diagnosis and the appointment of enzyme replacement therapy are discussed. Much attention is paid to the clinical symptoms of the disease — the most significant damage to the cardiovascular system, there is no damage to the musculoskeletal sphere. Clinical picture of late Pompe disease is presented: cardiac rhythm and conduction disorders (ventricular preexcitation syndrome — multiple additional atrioventricular fenestrations), unstable ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia, sinus node weakness syndrome. Considered approaches to the prevention of sudden cardiac death the patient underwent surgical treatment: radiofrequency ablation, endocardial implantation of a cardioverter defibrillator. Pathogenetic therapy for Pompe disease has been started.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, late-onset form of Pompe disease, arrhythmias.

For citation: Leontieva I.V., Isaeva Yu.S., Miklashevich I.M., Thermosesov S.A. Features of the cardiovascular system damage in the late-onset Pompe disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(3): 83–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-83-91

Гипертрофическая кардиомиопатия — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка и/или реже правого желудочка,

неблагоприятным течением и высоким риском внезапной сердечной смерти. В большинстве случаев диагностика кардиомиопатии основывается на клинических симптомах и результатах функционального обследования, в первую очередь эхокардиографии. При этом истинная этиология заболевания часто не устанавливается [1, 2]. Причины гипертрофической кардиомиопатии гетерогенны, она может возникать при генетической патологии кардиомиоцитов (60%), при врожденных нарушениях обмена веществ (10–25%), наследственных нервно-мышечных заболеваниях, синдромальных формах [1, 3, 4].

При метаболических формах гипертрофической кардиомиопатии в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов происходит отложение продуктов нарушенного метаболизма. Прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии при метаболической природе болезни значительно хуже, чем при первичной форме [3–6]. Диагностика метаболических

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859

Исаева Юлия Сергеевна — врач детского кардиологического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6899-6284 e-mail: isaeva@pedklin.ru

Миклашевич Ирина Михайловна — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8635-6216

Термосесов Сергей Артурович — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2466-7865 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

форм гипертрофической кардиомиопатии вызывает наибольшие трудности, при этом раннее определение причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Назначение специфического лечения позволяет корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и предупредить развитие ряда клинически осложнений. Окончательный диагноз верифицируется на основании данных генетического обследования [3–6]. Согласно данным педиатрического регистра кардиомиопатий гликогенозы — наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии. К гликогенозам относятся ассоциированная с PRKAG2 кардиомиопатия (изолированный гликогеноз миокарда), болезнь Данона (псевдо-Помпе), гликогеноз II (болезнь Помпе), гликогеноз III (болезнь Кори), гликогеноз IX (болезнь Хага) [3, 4–9].

Болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена II типа) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушениями обмена гликогена вследствие недостаточности лизосомального фермента кислой мальтазы или α -1,4-глюкозидазы, ответственного за расщепление гликогена [7–12]. Причиной заболевания служат мутации в гене *GAA*, кодирующем фермент кислую α -глюкозидазу. Ген локализован на длинном плече хромосомы 17 (17q25.2–q25.3) и состоит из 20 экзонов. Идентифицировано более 580 мутаций гена и их число постоянно растет. Мутации гена *GAA* приводят к разной степени дефицита кислой α -глюкозидазы. Пациенты являются компаунд-гетерозиготами по мутациям гена *GAA* [7–9]. Впервые заболевание было описано в 1932 г. голландским врачом-патологоанатомом J.C. Pompe [13] у 7-месячного ребенка с выраженной общей мышечной слабостью, который умер от идиопатической гипертрофии сердца. Была отмечена связь симптомов заболевания с накоплением гликогена во всех тканях. В 1954 г. это заболевание было классифицировано как болезнь накопления гликогена II типа. Корреляция между накоплением гликогена в лизосомах и дефицитом ферментов была установлена в 1963 г., когда биохимик H.G. Hers [14] открыл фермент кислую мальтазу или кислую α -глюкозидазу. Этот фермент гидролизует гликоген в глюкозу при низком pH, при его недостаточности нарушается распад гликогена. Болезнь Помпе стала первым заболеванием, классифицированным как лизосомальная болезнь накопления в большой группе лизосомальных заболеваний [15]. В результате накопления гликогена в лизосомах и появления аутофагосом происходит нарушение сократительной способности мышечного волокна что приводит к гибели клетки. Данному процессу наиболее подвержены кардиомиоциты, скелетные мышцы и гладкая мускулатура [7–15].

Согласно современной классификации выделяют две формы болезни Помпе в зависимости от времени дебюта и клинической картины: младенческую и позднюю [7, 8, 12]. При младенческой форме активность кислой α -глюкозидазы значительно снижена или полностью отсутствует, при этом гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, миокарде, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформации, а также в клетках центральной и периферической нервной системы [7, 8, 10–12]. Первые признаки младенческой формы болезни Помпе появляются уже на 2–3-м месяце жизни, что обусловлено резким снижением активности фермента лизосомальной α -глюкозидазы. Это крайне тяжелая мультисистемная патология. В клинической картине доминируют нервно-мышечные нарушения. Характерен симптомокомплекс «вялого ребенка». Нередко первыми признаками служат усталость младенца при сосании, нарушения глотания, задержка физического развития, макроглоссия. Характерно поражение сердца по типу смешанной кардиомиопатии (сочетание гипертрофии и дилатации), нарушения ритма сердца. Развивается выраженное снижение систолической функции, что приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности. Часто развивается тяжелая дыхательная недостаточность (ателектазы в легких), желудочно-кишечные расстройства. Без заместительной терапии летальный исход возможен на первом году жизни [10–12]. Лабораторными маркерами служат повышенные уровни креатинфосфокиназы и трансаминаз в биохимическом анализе крови [7, 12].

При поздней форме дефицит активности кислой α -глюкозидазы менее выражен, что обусловлено «мягкими» мутациями гена *GAA*, течение заболевания более благоприятное [8, 11]. Больше всего страдает скелетная мускулатура, характерна скелетная миопатия, что обычно проявляется слабостью проксимальных мышц, нарушением дыхания, миалгии и/или легкой утомляемостью, в то время как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже [12, 16–19]. Возможны нарушения работы желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, абдоминальные боли), опорно-двигательного аппарата (сколиоз, изменения походки), дыхательные нарушения (апноэ/диспноэ во сне). На далеко зашедших стадиях поздней формы возможны снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации [8, 16, 17]. Поражения сердца минимальные, в редких случаях возможно поражение артерий в виде внутримозговых сосудистых мальформаций, аневризм, вертебробазилярной долихоэктазии или дилатационной артериопатии, как правило, выявляемые случайно. Описаны случаи разрыва сосудистых аневризм с развитием инсультов у пациентов с поздней формой болезни Помпе [16, 17]. О. Musumeci и соавт. [19]

на основании магнитно-резонансной томографии мозга продемонстрировали структурное и функциональное поражение мозга у пациентов с поздней формой болезни Помпе на фоне накопления гликогена в стенках сосудов. Это приводит к развитию дилатационной артериопатии, долихоэктазии, может быть причиной лакунарной энцефалопатии с последующей реорганизацией мозга [19]. Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение болезни Помпе у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что объясняет слабую корреляцию между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, болезнь Помпе характеризуется неуклонно прогрессирующим течением.

Ниже представлена клиническая картина поздней формы болезни Помпе, иллюстрирующая сложный дифференциально-диагностический поиск у пациента с гипертрофической кардиомиопатией и нарушениями ритма сердца.

Клинический случай. Пациент Е., 15 лет предъявляет жалобы на утомляемость при умеренной физической нагрузке, одышку при подъеме по лестнице, приступы сердцебиений. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, срочных, физиологических родов. Масса тела при рождении 3370 г, длина тела 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее физическое и нервно-психическое развитие в соответствии с возрастом.

Семейный анамнез. Родители здоровы. Дедушка пробанда по материнской линии умер в 45 лет от острого инфаркта миокарда. Бабушка по материнской линии умерла от злокачественного новообразования головного мозга.

Из анамнеза заболевания известно, что поражение сердца выявлено в возрасте 4 лет, когда при эхокардиографии, выполненной из-за наличия систолического шума, была выявлена необструктивная симметричная гипертрофическая кардиомиопатия: толщина межжелудочковой перегородки составила 11,3–12,5 мм (3 Z-score), толщина задней стенки левого желудочка — 9–11 мм (2,8 Z-score). По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) зафиксирован синусовый ритм, средняя суточная частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствовала норме и составила 98 уд/мин, отмечены укорочение интервала P–Q, депрессия сегмента ST до 5,6 мм. Начата терапия бета-адреноблокаторами (пропранолол), однако в связи с плохой переносимостью (симптомная брадикардия) препарат отменен.

Впервые ребенок госпитализирован в детское кардиологическое отделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева в возрасте 9 лет в ноябре 2016 г. При эхокардиографии визуализировалась симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, максимальная толщина межжелудочковой перегородки в средней трети составила 15 мм

(3,8 Z-score), толщина задней стенки левого желудочка — 10 мм (2,9 Z-score), отмечались тенденция к дилатации полости и повышение трабекулярности левого желудочка. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлены признаки проведения по дополнительным предсердно-желудочковым сообщениям, прогрессирование синусовой брадикардии (средняя ЧСС за сутки 68 уд/мин). Проведено инвазивное электрофизиологическое исследование, получены данные, подтверждающие наличие нодовентрикулярного тракта, тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, от проведения радиочастотной аблации решено воздержаться. Проведена ферментативная диагностика врожденных нарушений обмена веществ/наследственных болезней накопления с помощью тандемной масс-спектрометрии (определены уровни галактоцереброзидазы, α -глюкозидазы, α -галактозидазы, β -глюкоцереброзидазы, сфингомиелиназы, α -идуронидазы), активность ферментов в пределах нормы. Проведено экзомное панельное секвенирование NGS (панель 17 генов: *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*), мутаций не выявлено.

В октябре 2020 г. в возрасте 13 лет отмечен дебют эпизодов аритмии, у ребенка развились два гемодинамически значимых приступа пароксизмальной тахикардии, сопровождавшихся головокружением, падением артериального давления, потерей сознания. На ЭКГ, зарегистрированной в момент приступа, документирована желудочковая тахикардия с широким комплексом QRS (рис. 1). Для определения дальнейшей тактики ведения ребенок госпитализирован в детское кардиологическое отделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Объективно при поступлении в отделение состояние средней тяжести. Физическое развитие дисгармоничное, дефицит массы тела (38 кг — <3%), рост 154 см (10–25%), астеническое телосложение. Кожа и слизистые оболочки не изменены. Миопатического синдрома нет. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца отчетливые, ритмичные, выраженная брадикардия ЧСС лежа 40–54 уд/мин, систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Множественные микроаномалии: треугольная вытянутая форма лица, повышенная эластичность кожи ушных раковин, маленький лоб, миндалевидный разрез глаз, умеренно широкая переносица, гипоплазия зубной эмали, высокое небо, макроглоссия, умеренно выраженная асимметрия лица при улыбке, низкий рост волос на затылке, астеническая грудная клетка, гипермобильность локтевых суставов, сухая

тонкая кожа рук, мраморность кожи ладоней, вальгусная деформация стоп, сандалевидная щель.

По данным эхокардиографии, сохраняются признаки гипертрофической симметричной кардиомиопатии с максимальной толщиной в проекции переднеперегородочной области до 15 мм (3,61 Z-score) с переходом на переднюю стенку (рис. 2). Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка не нарушена, фракция выброса составила 75%. Предсердия не расширены. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, ЧСС 50–65 уд/мин, признаки предвозбуждения желудочков: дельта-волна на восходящем колене комплекса QRS, укорочение PQ, депрессия сегмента ST (рис. 3). При холтеровском мониторировании регистрировался синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков, средняя суточная ЧСС составила 58 уд/мин, минимальная ЧСС — 38 уд/мин. Зарегистрировано 55 одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол и 4 парные мономорфные желудочковые экстрасистолы. Корректированный интервал Q–T варьировал от 374 до 491 мс, в среднем 436 мс. Максимальная пауза ритма за счет синусовой аритмии составляет 2192 мс при норме не более 1500 мс.

По данным эргоспирометрии, толерантность к нагрузке снижена (1,3 Вт/кг); снижен показатель потребления кислорода на максимуме нагрузки (VO_2 пик) и на анаэробном пороге. Дыхательный резерв и насыщение (сатурация) крови кислородом в пределах нормы, снижение показателя на фоне

нагрузки не превышало 2%. По данным ультразвукового исследования брюшной полости, гепатоспленомегалии нет, выявлены реактивные изменения поджелудочной железы. При оценке функции внешнего дыхания отмечалось умеренное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (71%), жизненной емкости легких (макс 70%) и форсированной жизненной емкости легких (69%). Отмечаются умеренные смешанные нарушения вентиляционной функции легких.

В лабораторных тестах клинические анализы крови и мочи без изменений, прогностические кардиомаркеры в пределах референтных значений: натрийуретический пептид 91 пг/мл (норма 0–100 пг/мл), тропонин I 0,04 нг/мл (норма 0–0,04 нг/мл), фракция МВ креатинфосфокиназы 2,2 нг/мл (норма 0,7–4,6 нг/мл), миоглобин 24,5 нг/мл (норма 17–106 нг/мл). Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ в норме: креатинкиназа 55 ед/л (норма 15–190 ед/л), лактатдегидрогеназа 410 ед/л (норма до 450 ед/л), аспартатаминотрансфераза 41 МЕ/л (норма 0–40 МЕ/л), аланинаминотрансфераза 23 МЕ/л (норма 0–45 МЕ/л).

С учетом клинически значимых, документированных эпизодов пароксизмальной тахикардии с широким комплексом QRS у больного с гипертрофической кардиомиопатией и с синдромом слабости синусового узла (выраженная синусовая брадикардия) повторно проведено электрофизиологическое исследование

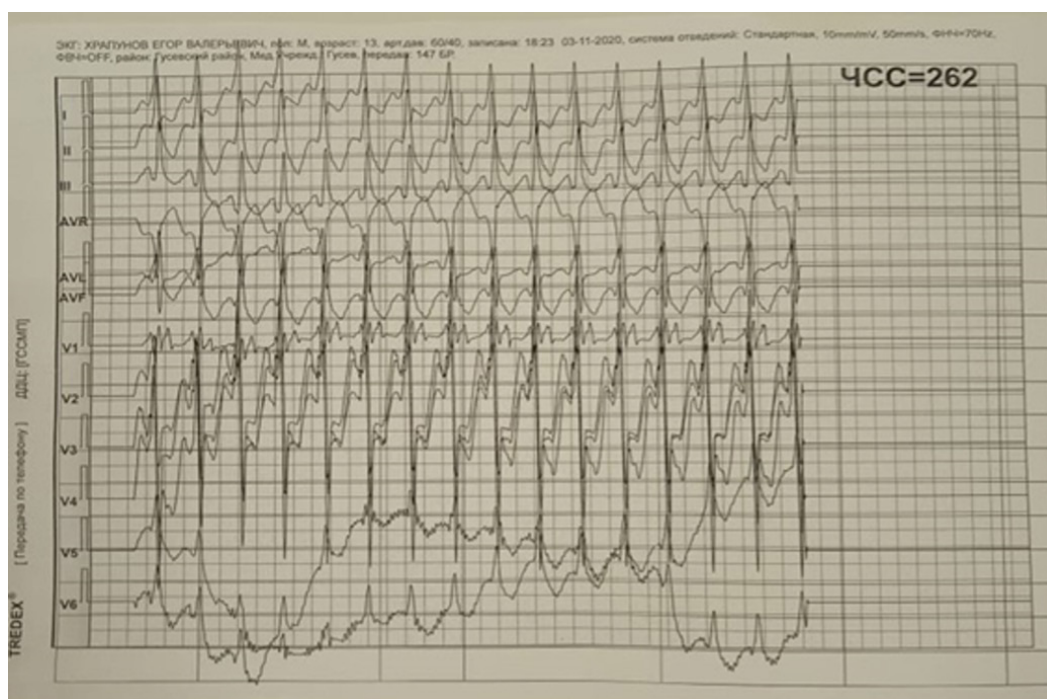


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ во время приступа учащенного сердцебиения: регистрируется тахикардии с широким комплексом QRS с ЧСС 262 уд/мин.

Fig. 1. Fragment of an ECG during an attack of rapid heartbeat. Wide QRS complex tachycardia with a heart rate of 262 per minute is registered.

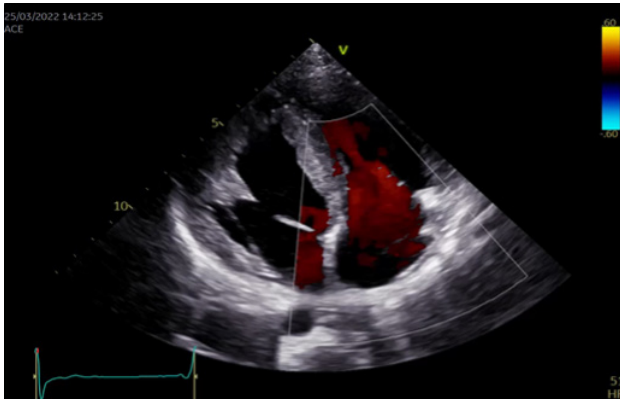


Рис. 2. Эхокардиографическая картина гипертрофии миокарда с максимальной толщиной в проекции переднеперегородочной области до 15 мм (3,61 Z-score).

Fig. 2. Echocardiographic picture of myocardial hypertrophy with a maximum thickness in the projection of the anterior septal region up to 15mm (3.61Z).

для дифференциальной диагностики между антидромной наджелудочковой тахикардией и желудочковой тахикардией. Однако в ходе исследования тахисистлических нарушений ритма не было индуцировано, что не позволило достоверно определить механизм тахикардии; выявлены признаки аномального проведения в правых отделах сердца, синдром слабости синусового узла. Выполнена радиочастотная абляция правого переднего дополнительного предсердно-желудочкового сообщения. При стратификации риска внезапной сердечной смерти выявлено два фактора (неустойчивая тахикардия с широким комплексом QRS с ЧСС 262 уд/мин, синкопальное состояние). С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти, ассоциированной с нарушением ритма сердца, одновременно с радиочастотной абляцией проведена имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (II класс показаний). Кардиовертер-дефибриллятор запрограммирован в режиме DDD с базовой частотой 50 имп/мин. Послеоперационный период протекал гладко. Начата терапия бета-адреноблокатором метопрололом в дозе 1 мг/кг.

В межгоспитальный период проведено полное геномное секвенирование, обнаружен ранее описанный в литературе патогенный вариант rs368438393 в гетерозиготном состоянии в экзоне 14 гена *GAA*, приводящий к аминокислотной замене Asp645Asn. Патогенные биаллельные варианты в гене *GAA* приводят к болезни Помпе (OMIM: 232300). Вариант описан в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими вариантами у пациентов с болезнью Помпе, в том числе с поздним началом и гипертрофической кардиомиопатией. В том же гене *GAA* обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 2, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона.

При повторной энзимодиагностике болезни Помпе выявлено снижение активности фер-

мента α -1,4-глюкозидазы до 1,0 мкмоль/л/ч (норма >2,32 мкмоль/л/ч). Проведено углубленное исследование нервно-мышечной системы с целью выявления миопатического синдрома. При магнитно-резонансной томографии мышц бедра и голени отсутствовали патологические изменения. Так как при поздней форме болезни Помпе может встречаться снижение слуха, проведена тональная пороговая аудиометрия, при которой выявлена правосторонняя сенсоневральная тугоухость 0–1-й степени.

По данным стимуляционной моторной электронейромиографии показатели турно-амплитудного анализа незначительно снижены. Ребенок консультирован неврологом, миопатический синдром не выявлен.

Пациенту был выставлен диагноз: I42.2 Симметричная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Тахикардия с широким комплексом QRS. Синдром предвозбуждения желудочков: множественные дополнительные предсердные сообщения (нодовентрикулярный тракт, правый передний предсердно-желудочковый тракт). E74.0 Болезнь Помпе поздняя форма. Начата заместительная ферментная терапия алглюкозидазой-альфа 20 мг/кг (900 мг/внутривенно капельно).

При катamnестическом обследовании в сентябре 2021 г. желудочковые нарушения ритма и эпизоды срабатываний кардиовертера-дефибриллятора не зарегистрированы. В июне 2022 г. во время катания на тарзанке закружилась голова, упал, ощутил срабатывание кардиовертера-дефибриллятора, в стационар не обращались. При контроле системы кардиовертера-дефибриллятора зарегистрирован 1 эпизод тахикардии (желудочковой? наджелудочковой?) с ЧСС 260 уд/мин, купированный разрядом 35 Дж (рис. 4). В связи со срабатыванием кардиовертера-дефибриллятора на фоне постоянной антиаритмической терапии проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование, ни одним из протоколов стимуляции тахисистлических нарушений ритма не индуцировано. Изменены параметры кардиовертера-дефибриллятора, относящиеся к детекции и купированию наджелудочковой тахикардии. Продолжена терапия бета-адреноблокатором метопрололом с повышением дозы до 1,5 мг/кг с целью профилактики фиброобразования назначен антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 1 мг/кг.

Обсуждение

Характерный клинический симптомокомплекс в виде необструктивной симметричной формы гипертрофической кардиомиопатии, синдрома предвозбуждения левого желудочка характерен как для первичной формы гипертрофической кардиомиопатии, так и для метаболических форм при гликогенозах. Проводилась дифференциальная диагностика между первичной формой гипертрофической кардиомиопатии, гликоген-ассоциированной кардиомиопатией

на фоне мутации в гене *PRKAG2*, болезнью Данон и болезнью Помпе.

Гликоген-ассоциированная кардиомиопатия *PRKAG2*, или изолированный гликогеноз сердца, возникает при мутации гена *PRKAG2*, расположенного на длинном плече хромосомы 7 и кодирующего γ_2 -субъединицу аденозинмонофосфат-активирующей протеинкиназы (АМРК- γ_2). Субъединица АМРК- γ_2 наиболее обильно экспрессируется в сердце. При этом гликоген откладывается преимущественно в миокарде [3–5]. Гипертрофическая кардиомиопатия по фенотипическим проявлениям сходна с первичными формами заболевания, возникающими

в результате мутаций генов саркомерного комплекса. Особенность гипертрофической кардиомиопатии *PRKAG2* состоит в прогрессирующих нарушениях проводимости сердца с развитием атриовентрикулярной блокады, синдрома слабости синусового узла и синдрома предвозбуждения желудочков, при этом приступы наджелудочковой тахикардии характеризуются высокой ЧСС. Для этого заболевания характерна умеренная гипертрофия миокарда, выраженная внутриклеточная вакуолизация с аккумуляцией гликогена в кардиомиоцитах, возможен умеренный интерстициальный фиброз [3–5]. Данный фенотип имелся в нашем наблюдении, только

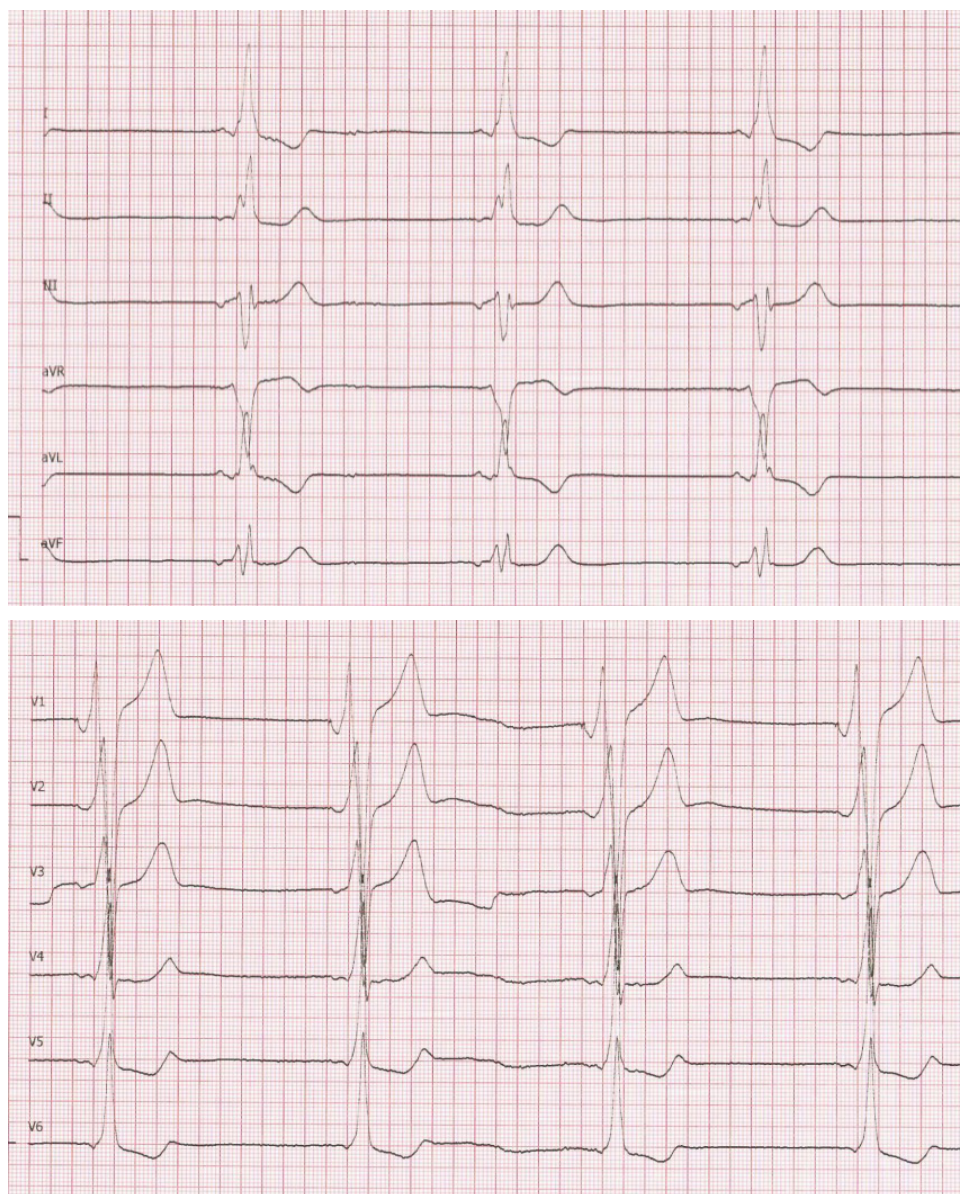


Рис. 3 Фрагмент ЭКГ ребенка: регистрируется синусовый ритм с ЧСС 50–65 уд/мин, признаки предвозбуждения желудочков (дельта-волна на восходящем колене комплекса QRS, укорочение PQ, депрессия сегмента ST в отведениях II, aVF, V2–V6). PQ=80мс, QRS=130 мс, QT=450 мс, QTc=464 мс.

Fig. 3. A fragment of the child's ECG: sinus rhythm is recorded with a heart rate of 50–65 beats/min, signs of ventricular pre-excitation (delta wave on the ascending knee of the QRS complex, PQ shortening, ST segment depression in leads II, aVF, V2–V6). PQ=80 ms, QRS=130 ms, QT=450 ms, QTc=464 ms.

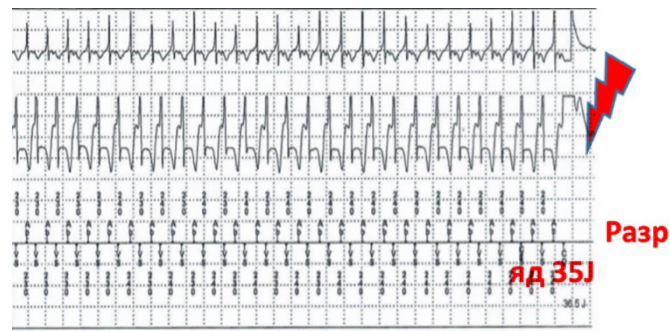


Рис. 4. Фрагмент регистрации ЭКГ с системы кардиовертера-дефибриллятора в момент тахикардии, прекратившейся после срабатывания кардиовертера-дефибриллятора (разряд 35J).

Fig. 4. Fragment of ECG registration from the cardioverter defibrillator system at the moment of tachycardia, which stopped after the activation of the cardioverter defibrillator (35J discharge).

проведение генетического тестирования позволило исключить эту патологию. Кроме того, выявлено снижение активности кислой α -глюкозидазы, что является патогномичным для болезни Помпе.

Болезнь Данона относится к гликогену IIb типа, возникает вследствие мутации гена *LAMP2*, кодирующего лизосомно-ассоциированный мембранный протеин. Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. В кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты деградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена [3, 6]. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клиническое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [3, 4, 6]. По клиническому проявлению кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с выраженной систолической дисфункцией [3, 20]. По данным электрокардиографии, у большинства пациентов регистрируется феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта, который служит субстратом для возникновения нарушений ритма сердца в виде наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий. При болезни Данона редко встречается синдром слабости синусового узла, характерны выраженные повышения трансаминаз. Данные проявления отсутствовали в нашем наблюдении. Генетическая диагностика выявление саркомерных и несаркомерных мутаций таргетной панели экзомного секвенирования 17 генов мутации в гене *LAMP* не выявила.

Заболевание протекало стерто, отсутствовал миопатический синдром. Первичные данные фермент-

ной диагностики не выявили снижение уровня активности кислой α -глюкозидазы. Только результаты полногеномного секвенирования позволили выявить 2 мутации в гене *GAA* в гетерозиготном состоянии, что послужило основанием для диагностики поздней формы болезни Помпе. При повторном определении активности фермента отмечалось снижение уровня кислой α -глюкозидазы до 1,04 мкмоль/л/ч. Начата ферментозамещающая терапия — алглюкозидазой-альфа, которая представляет собой рекомбинантную форму кислой α -глюкозидазы человека.

Наблюдение иллюстрирует редкий фенотип поздней формы болезни Помпе с преимущественным поражением сердца и минимальными экстракардиальными проявлениями (отсутствие миопатического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта, бронхолегочных нарушений), при этом дебют заболевания характеризовался именно поражением сердца. Особенности были выраженная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с угрожающими жизни нарушениями ритма и проведения, множественными дополнительными предсердно-желудочковыми сообщениями, желудочковой тахикардией. Высокий риск внезапной сердечной смерти определил необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики.

Вовлечение миокарда в патологический процесс при болезни Помпе преобладает при младенческих формах заболевания, однако в настоящее время наличие кардиальной патологии, включающей такие проявления, как гипертрофия миокарда и нарушения ритма сердца (укорочение интервала P–R, нарушения реполяризации и aberrантные проявления желудочковой проводимости), установлено и у больных с поздней формой болезни Помпе, хотя у них она менее распространена и протекает в более легкой форме. Поражение сердца при поздней форме менее выраженное, чем при младенческой, вследствие более высокого уровня активности остаточной кислой α -глюкозидазы, а также из-за различий в строении и метаболизме миокарда у младенцев и лиц более

старшего возраста. У пациентов с поздней формой болезни Помпе в ряде случаев встречается патология магистральных артерий большого круга кровообращения в виде их уплотнения и поражения гладкомышечного слоя вследствие накопления гликогена в гладких мышцах сосудистых стенок, что приводит к развитию ригидности стенок аорты, расширению грудной аорты и возникновению аневризм [16].

У взрослых пациентов описана негрубая дисфункция левого желудочка сердца на фоне его гипертрофии. Однако, несмотря на имеющиеся данные о минимальной вовлеченности сердца в патологический процесс при поздней форме, описаны редкие случаи кардиомиопатии у таких больных. В частности, описаны такие аритмии, как наджелудочковая тахикардия, феномен предвозбуждения желудочков, синдром слабости синусного узла, желудочковая экстрасистолия [21, 22]. Наличие множественных предсердно-желудочковых сообщений связывают с разрушением фиброзных колец желудочков сердца заполненными гликогеном кардиомиоцитами, что приводит к их преждевременной электрической активации кардиомиоцитов [21, 22].

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует редкий фенотип поздней формы болезни Помпе с преимущественным поражением сердца и мини-

мальными экстракардиальными проявлениями (отсутствие миопатического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта, дыхательных нарушений). Показана трудность дифференциальной диагностики первичных и метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом раннее определение причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Окончательный диагноз верифицируется по данным генетического обследования. Продemonстрирована недостаточная информативность панельного секвенирования (NGS) по сравнению с полногеномным секвенированием. Назначение специфической ферментозаместительной терапии позволяет корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и предупредить развитие ряда серьезных осложнений. Продemonстрированы комбинированные нарушения ритма сердца и проводимости у пациента с метаболической гипертрофической кардиомиопатией на фоне поздней формы болезни Помпе в виде сочетания брадиаритмий (синдром слабости синусного узла) и тахиаритмий (синдром преэкситации желудочков, наджелудочковая и желудочковая тахикардия). Показана эффективность профилактики внезапной сердечной смерти с помощью имплантации кардиовертера-дефибрилятора.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggreve M., Cecchi F., Charron P. 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; 35: 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Maron B., Rowin E., Casey S., Lesser J., Garberich R. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation* 2016; 133(1): 62–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017633
3. 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: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349
4. Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 20–31. [Leontyeva I.V. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2017; 62(3): 20–31. (in Russ.)]
5. Lopez-Sainz A., Dominguez F., Lopes L.R., Ochoa J.P., Barriales-Villa R., Climent V. et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(2): 186–197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.029
6. Cenacchi G., Papa V., Pegoraro V., Marozzo R., Fanin M., Angelini C. Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; 46(4): 303–322. DOI: 10.1111/nan.12587
7. Llerena J.C., Nascimento O.J., Oliveira A.S., Dourado M.E., Marrone C.D., Siqueira H.H. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(2): 166–176. DOI: 10.1590/0004–282X20150194
8. Taverna S., Cammarata G., Colomba P., Sciarrino S., Zizzo C., Francofonte D. et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging* 2020; 15: 15856–15874. DOI: 10.18632/aging.103794
9. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med* 2018; 6: 476. DOI: 10.21037/ATM.2018.11.39
10. Schoser B. Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med* 2019; 7(13): 292. DOI: 10.21037/atm.2019.05.29
11. Reuser A.J., van der Ploeg A.T., Chien Y.H., Llerena J. Jr., Abbott M.A., Clemens P.R. et al. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Hum Mutat* 2019; 40: 2146–2164. DOI: 10.1002/humu.23878
12. Болезнь Помпе у детей. Клинические рекомендации, 2019 год. Куцев С.И., Никитин С.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Артемьева С.Б. [Kutsev S.I., Nikitin S.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vashakmadze N.D., Artemyeva S.B. Clinical recommendations Pompe disease in children. Clinical guidelines, 2019. (in Russ.)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь%20Помпе%20КР%202020.pdf> / Ссылка активная на 04.05.2023.

13. Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O., Pasnoor M., McVey A.L., Abuzinadah A. et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin* 2014; 32: 751–776. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04
14. Lim J.A., Li L., Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 177. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00177
15. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D., Berger K., Byrne B.J., Case L.E. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. DOI: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
16. Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med* 2019; 7(13): 284. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24
17. Preisler N., Lukacs Z., Vinge L., Madsen K.L., Husu E., Hansen R.S. et al. Late-onset pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 287–289. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005
18. Семячкина А.Н., Сухоруков В.С., Букина Т.М., Яблонская М.И., Меркурьева Е.С., Харабадзе М.Н. и др. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2014; 4: 49–55. [Semyachkina A.N., Sukhorukov V.S., Bukina T.M., Yablonskaya M.I., Merkurieva E.S., Kharabadze M.N. et al. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2014; 4: 49–55. (in Russ.)]
19. Musumeci O., Marino S., Granata F., Morabito R., Bonanno L., Brizzi T. et al. Central nervous system involvement in late-onset pompe disease: clues from neuroimaging and neuropsychological analysis. *Eur J Neurol* 2019; 26: 442–e35. DOI: 10.1111/ene.13835
20. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y., Kitner C., Haas T.S., Wright G.B. 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
21. Sankaranarayanan R., Fleming E., Garratt C. Mimics of Hypertrophic Cardiomyopathy — Diagnostic Clues to Aid Early Identification of Phenocopies. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2013; 2(1): 36–40. DOI: 10.15420/aer.2013.2.1.36
22. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S., Bembi B., Servidei S., Pegoraro E. et al. Italian GSDII Group Observational clinical study in juvenile/adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012; 259: 952

Поступила: 21.03.23

Received on: 2023.03.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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