

Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии

И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ГБОУ ВПО «Первый медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy

I.V. Leontyeva, D.A. Tsaregorodtsev

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow

Гипертрофическая кардиомиопатия — наиболее частое наследственное заболевание сердечной мышцы. Причины заболевания гетерогенны, первичная форма возникает вследствие мутаций генов, кодирующих белки сердечного саркомера, вторичные формы (метаболические и синдромальные) развиваются при мутациях генов, кодирующих белки несаркомерного комплекса. Наиболее частой среди метаболических причин гипертрофической кардиомиопатии служат гликогенозы. Болезнь Данона (LAMP2-кардиомиопатия) является одной из форм гликогеноза и характеризуется типичной триадой: гипертрофическая кардиомиопатия, умственная отсталость и скелетная миопатия. Заболевание возникает при мутации гена лизосомассоциированного мембранного протеина (LAMP2), наследование — сцепленное с хромосомой X, доминантное. По клиническим проявлениям LAMP2-кардиомиопатия практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, развивающейся вследствие мутаций генов белков саркомерного комплекса. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогностическим течением с высокой вероятностью внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Основным методом профилактики возникновения внезапной сердечной смерти является имплантация кардиовертера дефибриллятора.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, болезнь Данона, лизосомассоциированный мембранный протеин, гликогеноз, внезапная сердечная смерть, профилактика.

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common inherited disease of the myocardium. The causes of the disease are heterogeneous; its primary form results from mutations in the genes encoding cardiac sarcomeric proteins; its secondary (metabolic and syndromic) forms develop due to mutations in the genes encoding non-sarcomeric proteins. Glycogenosis is the most common cause of the metabolic ones of hypertrophic cardiomyopathy. Danon's disease (lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2)-cardiomyopathy) is a form of glycogenosis and it is characterized by a typical triad: hypertrophic cardiomyopathy, mental retardation, and skeletal myopathy. The disease occurs with mutations in the LAMP2 gene; X-linked dominant inheritance. LAMP2-cardiomyopathy does not virtually differ in its clinical manifestations from the severe form of hypertrophic cardiomyopathy, which results from mutations in the sarcomeric protein genes. The disease is characterized by a poor progressive course with the high probability of causing sudden death or with the progression of severe heart failure. Implantation of a cardioverter defibrillator is a main method to prevent sudden cardiac death.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, Danon's disease, genetics; lysosome-associated membrane protein, glycogenosis, sudden cardiac death, prevention.

Гипертрофическая кардиомиопатия — 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, 2]. Заболевание ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти. Ежегодная смертность для всех пациентов с гипер-

трофической кардиомиопатией составляет около 1%, увеличиваясь до 5% среди пациентов с 1 или более фактором риска внезапной сердечной смерти [1, 3, 4].

Гипертрофическая кардиомиопатия является одним из наиболее частых наследственных заболеваний сердца, ее распространенность среди взрослого населения составляет 1:500 [1, 2]. Наиболее частый тип наследования — аутосомно-доминантный. Как правило, заболевание прослеживается у нескольких членов семьи, хотя возможны и спорадические случаи. В 50% причиной заболевания служат мутации генов, кодирующих белки саркомерного комплекса: β -миозина тяжелый цепей (MYH7), миозин связывающего белка (MYBPC3), тропонина Т (TNNT2), α -тропомиозина (TPM1), миозина легких цепей (MYL3), сердечного актина (ACTS), тропонина I (TNNI3). Наиболее часто встречаются мутации в генах β -миозина тяжелый цепей (MYH7) и миозинсвязывающего белка (MYBPC3) [5, 6].

© И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:26–30

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.с. патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Царегородцев Дмитрий Александрович — к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого медицинского университета им. И.М. Сеченова

119992 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Вместе с тем описаны мутации генов, кодирующих белки несаркомерного комплекса, также ответственные за развитие гипертрофической кардиомиопатии. Мутации указанных генов могут вызывать синдромальные формы заболевания. Так, мутация в гене *PTPN11* (Non-receptor protein tyrosin phosphatase SHP2) вызывает синдромы Нунан, LEOPARD, кожно-лицекардиальный синдром (CFC). Ген локализуется на длинном плече хромосомы 12 (12q24), наследование мутаций — аутосомно-доминантное. Ген *KRAS2* (V-KI-RAS2 Kirsten rat sarcoma viral) также локализуется на хромосоме 12 (12p12.1); дефекты гена обуславливают синдромы Нунан, Костелло, кожно-лицекардиальный синдром с аутосомно-доминантным наследованием.

Гипертрофическая кардиомиопатия часто служит составляющей различных метаболических заболеваний, возникающих в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса, следствием чего является отложение продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [5, 6]. К таким заболеваниям относятся болезни Помпе, Кори, Фабри, амилоидоз [7–9]. Локализация генов, вызывающих эти заболевания, и типы наследования представлены в таблице. Гликогенозы доминируют среди метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии [7].

Мутации ряда генов белков несаркомерного комплекса — гена *PRKAG2* (γ 2-субъединица аденозинмонофосфатактивирующей протеинкиназы) [9], гена *LAMP2* (лизосомассоциированный мембранный протеин 2) [5, 10] — вызывают гипертрофическую кардиомиопатию, по фенотипическим проявлениям очень сходную с первичными формами заболевания, возникающими в результате мутаций генов саркомерного комплекса. В этих случаях продукты метаболизма (гликоген) откладываются преимущественно в миокарде [10, 11].

Впервые заболевание, причиной которого является мутация гена *LAMP2*, было описано М. Danon в 1981 г. [12]. Следствием мутации гена является дефицит лизосомассоциированного мембранного

протеина 2 — важного компонента лизосомальной мембраны. Болезнь Данона наследуется доминантно, сцепленно с хромосомой X. В настоящее время у пациентов, проживающих в различных странах (США, Австралия, Швеция, Италия, Великобритания, Китай), описано более чем 60 мутаций в гене *LAMP2* [13–19].

Морфологические изменения. Заболевание относится к лизосомальным гликогеновым болезням накопления типа В (гликогеноз без дефицита кислой мальтазы) [13, 16, 19, 20]. 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, в которых находится большое количество гликогена [13, 20]. Это приводит к увеличению размеров клеток, а в ряде случаев — к гибели клеток, что проявляется выраженной гипертрофией в сочетании с рубцовыми изменениями в миокарде [13, 16, 17, 20, 21]. По данным аутопсии, у пациентов с болезнью Данона масса сердца достигает 1265–1425 г, отмечается выраженная гипертрофия миокарда, распространенный фиброз, включающий субэпикардальное расположение. По данным электронной микроскопии, в кардиомиоцитах выявляют большое количество вакуолей, содержащих фрагменты аутофагического материала и гликогена, возможны участки дезорганизации мышечных волокон, при этом признаки воспаления, «рваные» красные волокна (RRF) отсутствуют [19, 22].

Распространенность болезни Данона в популяции неизвестна. В отдельных исследованиях оценивалась частота заболевания среди детей с гипертрофической кардиомиопатией. Так, по данным Z. Yang и соавт. [23], среди 50 детей с гипертрофической кардиомиопатией болезнь Данона диагностирована у 2, при этом частота патологии составила 4%. По данным M. Arad и соавт. [7], частота болезни Данона среди указанного

Метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии, обусловленные мутациями генов белков несаркомерного комплекса

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Нозологическая форма
Альфа-глюкозидаза	<i>GAA</i>	17q25	Аутосомно-рецессивное	Гликогеноз II типа, болезнь Помпе
Амилон-1,6-глюкозидаза	<i>GDE</i>	1p21	То же	Гликогеноз IIIa типа, болезнь Кори/Форбса
Альфа-галактозидаза	<i>GLA</i>	Xq22	Сцепленное с хромосомой X	Болезнь Фабри
Фртаксин	<i>FRDA</i>	9q	Аутосомно-рецессивное	Атаксия Фридриха
Транстиретин	<i>TTR</i>	18q11	Аутосомно-доминантное	Амилоидоз I типа
G2 регуляторная субъединица АМФ-активирующей протеинкиназы	<i>PRKAG2</i>	7 q36	То же	Гликоген-ассоциированная кардиомиопатия
Лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2	<i>LAMP2</i>	Xq24-Xq25	Сцепленное с хромосомой X	Болезнь Данона

контингента больных оказалась еще более высокой, составив 5,7% (2 из 35 пациентов).

Клинические проявления болезни Данона характеризуются типичной триадой: кардиомиопатией, скелетной миопатией (периферические мышечные нарушения) и отставанием в умственном развитии [13, 15–18, 23]. Вместе с тем у ряда пациентов описана минимальная выраженность мышечных и когнитивных нарушений [11]. Тяжесть клинического течения заболевания вариабельна: от асимптоматического до тяжелого, обусловленного прогрессирующей сердечной недостаточностью [11, 14, 17, 19]. Описаны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий на фоне электрофизиологических аномалий [13, 17, 19].

Основными жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Данона являются сердцебиение и эпизоды потери сознания. Синкопальные состояния имеют аритмогенный генез. Гипертрофическая кардиомиопатия часто бывает основным клиническим проявлением болезни. Эхокардиография выявляет концентрическую гипертрофию левого желудочка в сочетании с выраженной систолической дисфункцией. Особенностью является экстремально выраженная гипертрофия, при этом толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм [7, 17, 19, 23–25]. Реже гипертрофия распространяется и на стенки правого желудочка [7]. У части пациентов возможно возникновение обструкции выходного тракта левого желудочка за счет переднего систолического движения створки митрального клапана [17, 24]. В динамике часто развивается расширение полости левого желудочка на фоне выраженной систолической дисфункции, при этом величина фракции выброса варьирует от 20 до 35% [14, 26]. Метаболическая причина гипертрофии миокарда — отложение гликогена в кардиомиоцитах вследствие мутации гена *LAMP2* — часто остается нераспознанной. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда [26].

По данным ЭКГ, у большинства пациентов регистрируется синусовый ритм. Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW), или синдром предвозбуждения желудочков в виде высокого вольтажа комплекса *QRS*, глубоких инвертированных зубцов *T*, укорочения интервала *PQ*, расширения комплекса *QRS*, дельта-волны на восходящем колене зубца *R* является типичным для болезни Данона. В связи с этим ряд исследователей предлагает считать наличие указанного синдрома в качестве скрининг-критерия диагностики болезни Данона [7, 17, 18]. Так, в исследовании М. Arad и соавт. мутация гена *LAMP2* была выявлена у 4 (16,7%) из 24 пациентов с гипертрофией миокарда и ЭКГ-паттерном предвозбуждения желудочков [7]. Дополнительные предсердно-желудочковые сообщения являются субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии. Неустойчивая суправентрику-

лярная тахикардия может трансформироваться в фибрилляцию предсердий, в ряде случаев рефрактерную к медикаментозной терапии. Описано развитие также и желудочковой тахикардии [3, 26].

Гендерные особенности. Синдром более типичен для мужчин [13, 19]. Существуют значительные различия в выраженности симптомов и времени дебюта заболевания между мужчинами и женщинами, что зависит от Х-сцепленного наследования. Большой интерес представляют семейные случаи, иллюстрирующие клинический полиморфизм и более тяжелое течение патологии у лиц мужского пола [23]. У мужчин заболевание возникает уже в подростковом возрасте, тогда как у женщин на 15 лет позже и протекает более благоприятно [13]. Гипертрофическая кардиомиопатия чаще развивается у мужчин; у женщин возможна как гипертрофическая, так и дилатационная кардиомиопатия, но чаще встречается последний вариант [13, 18, 19].

Особенности заболевания в детском возрасте. Учитывая, что к настоящему времени в литературе имеются описания лишь единичных случаев данной патологии среди детей и подростков, их анализ представляет значительный интерес. Так, Z. Yang и соавт. [23] привели описание случаев болезни Данона среди членов одной семьи. У пробанда (мальчик) заболевание возникло в возрасте 13 лет в виде гипертрофической кардиомиопатии (умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки максимально в средней трети и верхушке) в сочетании с синдромом WPW, проявлявшемся 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 была выявлена мышечная слабость, связанная со скелетной миопатией. Идентифицирована гемизиготная нонсенс-мутация 1075C>T (Q359X) в 8-м экзоне гена *LAMP2*. У сестры пробанда в 14 лет диагностирована умеренная концентрическая гипертрофическая кардиомиопатия без скелетной миопатии и синдрома WPW. Выявлена одинаковая с братом мутация гена *LAMP2* в гетерозиготном состоянии. У матери пробанда гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте 31 года, заболевание протекало неблагоприятно, в возрасте 41 года планировалась трансплантация сердца, однако женщина умерла до операции. У нее отсутствовали симптомы мышечной дистрофии и нарушения сердечного ритма. Дядя по материнской линии страдал гипертрофической кардиомиопатией и мышечной дистрофией, умер в 22 года. У матери и дяди ДНК анализ не проводился, однако Х-сцепленное доминантное наследование не вызывало сомнений. У отца мутации не выявлено.

Мышечные изменения служат частой составляющей болезни Данона [12, 20]. Мышечная слабость

может носить транзиторный характер и провоцироваться стрессовыми ситуациями. По данным мышечной биопсии скелетных мышц отмечается широкая вариабельность размеров мышечных волокон, участки рубцовых изменений, признаки миофибриллярной миопатии. 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 на фоне синдрома некомпактного миокарда [26].

Офтальмологические изменения характеризуются пигментной ретинопатией, часто по типу «соль и перец» [17].

Отклонения в лабораторных показателях при болезни Данона неспецифичны и отражают повреждение кардиомиоцитов вследствие массивной гипертрофии и ишемии; наблюдается повышение уровня тропонина I (0,46 нг/мл) и лактатдегидрогеназы (2307 Е/л). Миопатический синдром сопровождается повышением уровня креатинкиназы в 2–3 раза по сравнению с нормой, показатель МВ-креатинкиназы варьирует от 8 до 10,0 нг/мл. Отмечаются проявления цитолиза гепатоцитов: повышение уровня печеночных ферментов (аспарагинтрансферазы от 137 до 257 Е/л; аланинаминотрансферазы от 90 до 173 Е/л) [13, 15].

Течение заболевания. Заболевание может протекать асимптоматично до подросткового возраста, затем наступает фаза быстрого развития симптомов и прогрессирования с высокой смертностью, возникающей внезапно на фоне желудочковой тахикардии или вследствие прогрессирования сердечной недостаточности [16–19]. Наиболее длительное проспективное наблюдение сроком 8,6 года за 7 подростками (6 мальчиков и 1 девочка) в возрасте от 14 до 24 лет с верифицированным диагнозом болезни Данона провели В. Maron и соавт. [17]. Заболевание было диагностировано в возрасте 7–16 лет при обследовании в связи с наличием шума в сердце, изменениями на стандартной ЭКГ (синдром предвозбуждения желудочков, резко увеличенный вольтаж R- или S-зубцов от 15 до 145 мм, в среднем 69 ± 39 мм, глубокие инвертированные T-зубцы) и отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям. Дети предъявляли жалобы на боли в сердце или обморочные состояния, в одном случае имела место фибрилляция предсердий. У всех детей в клинической картине доминировали сердечные расстройства без признаков умственной отсталости или мышечных нарушений. По данным первичного осмотра все пациенты имели минимальные признаки сердечной недостаточности I функционального класса (NYHA). В период последующего наблюдения в течение 8 лет у всех 7 пациентов отмечено неблагоприятное течение заболевания в возрасте от 14 до 26 лет. Наблюдалось развитие дилатации левого желудочка, резкое снижение систолической функции (уменьшение фракции выброса до 25%); 4

больных умерли от прогрессирующей рефрактерной недостаточности, у одного проведена трансплантация сердца. У двух пациентов возникли жизнеугрожающие аритмии, и с целью профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер дефибриллятор. У одного пациента дефибрилляция была успешной, у другого фибрилляция желудочков оказалась рефрактерной к дефибрилляции, и больной умер.

N. Dougu [15] приводит описание семьи, в которой одна и та же мутация имела различные фенотипические проявления у брата и сестер. Так, у мальчика уже в пятилетнем возрасте была выявлена гипертрофическая кардиомиопатия, умеренная скелетная миопатия. Имелись выраженные отклонения в лабораторных показателях (трансаминаз, лактатдегидрогеназы). К 17 годам отмечено нарастание гипертрофии левого желудочка в комбинации со снижением систолической функции и развитием дилатации. При биопсии мышечной ткани выявлена вакуолизация в мышечных волокнах. У матери в 39 лет диагностирована дилатационная кардиомиопатия, в возрасте 43 лет она умерла от сердечной недостаточности. У старшей сестры в возрасте 20 лет выявлена небольшая гипертрофия левого желудочка, изменения на ЭКГ. У младшей сестры также обнаружена умеренная гипертрофия левого желудочка и синдром WPW. У пробанда идентифицирована гемизиготная мутация c.573delA в 5-м экзоне гена *LAMP2*.

Профилактика смертельных случаев. Имплантация кардиодефибриллятора используется 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]. В связи с чем предложено применение подкожных систем имплантации кардиодефибриллятора (S-ICD) для устранения залпов желудочковой тахикардии [27]. Однако, по мнению ряда исследователей, имплантация кардиодефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти недостаточно эффективна, предпочтительным выбором является трансплантация сердца [14, 20]. Абсолютным показанием для трансплантации сердца является выраженное снижение систолической функции [25, 26].

Показания для генетической диагностики. Учитывая тот факт, что фенотипические проявления поражения сердца при болезни Данона имеют очень много сходных характеристик с первичной гипертрофической кардиомиопатией, обусловленной мутациями генов, кодирующих синтез белков саркомерного комплекса, показаниями для проведения генетического обследования с определением мутации в гене *LAMP2* являются выраженная концентрическая гипертрофия миокарда, гигантский вольтаж комплекса QRS в сочетании с синдромом предвозбуждения желудочков и/или мышечной слабостью, изменениями в биохимических показателях [13, 16–18].

Заключение

Таким образом, болезнь Данона может быть причиной тяжелой гипертрофической кардиомиопатии, клинически характеризующейся экстремально выраженной гипертрофией миокарда, нарушениями сердечного ритма, электрической нестабильностью миокарда. Болезнь Данона должна быть заподозрена и верифицирована данными генетического анализа при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома WPW с экстракардиальными симптомами (скелетная миопатия, снижение интеллектуального развития) и лабораторными маркерами (увеличение активности креатинфосфокиназы и печеночных трансаминаз).

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M. et al. 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 (ESC). Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu284. www.escardio.org/guidelines
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: 213–260.
3. Maron B.J., Spirito P., Shen W. et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. JAMA 2007; 298: 13: 1516.
4. Christiaans I., Birnie E., Bonse G.J. et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiologic screening strategy. Eur Heart J 2011; 32: 9: 1161–1170.
5. Van Langen I., Baars H., Bikenkamp R. Genetic diagnostics and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) Netherlands Heart J 2010; 18: 3: 144–165.
6. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. World J Cardiol 2014; 6: 11: 1156–1165.
7. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2005; 352: 362–372.
8. Kishnani P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genetics in Medicine 2006; 8: 5: 267–288.
9. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 1407–1411.
10. 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.
11. Kim J., Parikh P., Mahboob M. Asymptomatic Young man with Danon disease. Nex Hert Inst 2014; 41: 3: 332–334.
12. Danon M.J., Oh S.J., Di Mauro S. et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology 1981; 31: 51–57.
13. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology 2002; 58: 12: 1773–1778.
14. Echaniz-Laguna A., Mohr M., Epailly E. et al. Novel LAMP-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease. Muscle Nerve 2006; 33: 3: 393–397.
15. 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.
16. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. Genet Med 2011; 13: 6: 563–568.
17. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA 2009; 301: 12: 1253.
18. 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.
19. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. J Hum Genet 2012; 57: 7: 407–410.
20. Tanaka Y., Guhde G., Suter A. et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. Nature 2000; 406: 6798: 902–906.
21. 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.
22. Maron B.J. A phenocopy of sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: LAMP cardiomyopathy (Danon disease) from China. Eur Heart J 2012; 33: 570–572.
23. Yang Z., McMahon C.J., Smith L.R. et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. Circulation 2005; 112: 11: 1612–1617.
24. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. Am J Cardiol 2010; 106: 1194–1196.
25. Шрейдер Е.В., Базаева Е.В., Стукалова О.В. и др. Болезнь накопления гликогена: синдром Данона. Кардиология 2012; 1: 91–98 (Shreider E. V., Bazaeva E.V., Stukalova O.V. Glycogen Storage Disease: Danon syndrome Cardiology 2012; 1: 91–98.)
26. Van Der Starre P., Deuse T., Pritts C. et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. Muscle Nerve 2013; 47: 1: 135–137.
27. Zaki A., Zaidi A., Newman W.G., Garratt C.J. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2013; 24: 9: 1051–1053.

Поступила 20.04.15